

# СП. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ

## ИЗДАНИЕ НА



ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

---

### *ГЛАВЕН РЕДАКТОР*

Пламен Гацов

### *ЗАМЕСТИК ГЛАВЕН РЕДАКТОР*

Димитър Раев

### *EDITOR-IN-CHIEF*

Plamen Gatzov

### *DEPUTY EDITOR*

Dimitar Raev

---

### *РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ*

Васил Велчев

Асен Гудев

Мария Токмакова

Цветана Кътова

Федя Николов

Иво Петров

Арман Постаджиян

Божидар Финков

Маргарита Цонзарова

### *ADVISORY BOARD*

Vasil Belchev

Assen Goudev

Mariya Tokmakova

Tzvetana Katova

Fedia Nikolov

Ivo Petrov

Arman Postadzhiyan

Bojidar Finkov

Margarita Tzonzarova

---

### *РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ*

Добрин Василев

Панос Вардас – Гърция

Елисавета Вълчева

Георги Георгиев

Светослав Георгиев

Валери Гелев

Добромир Гочев

Нина Гочева

Иван Груев

Владимир Данов

Ивайло Даскалов

Стефан Денчев

Симеон Димитров

Добромир Добрев – Германия

Надежда Дончева

Теменуга Донова

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

Васил Трайков

Диана Трендафилова

Елина Трендафилова

Герасимос Филипатос – Гърция

Добри Хазърбасанов

Ги Хендрикс – Белгия

Георги Христов – Великобритания

Красимира Христова

Чавдар Шалганов

---

### *EDITORIAL BOARD*

Dobrin Vasilev

Panos Vardas – Greece

Elisaveta Valcheva

Georgi Georgiev

Svetoslav Georgiev

Valeri Gelev

Dobromir Gochev

Nina Gocheva

Ivan Gruev

Vladimir Danov

Ivaylo Daskalov

Stefan Denchev

Simeon Dimitrov

Dobromir Dobrev – Germany

Nadezhda Doncheva

Temenuga Donova

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

Basil Traykov

Diana Trendafilova

Elina Trendafilova

Gerasimos Filippatos – Greece

Dobri Hazarbasanov

Guy Heyndrickx – Belgium

Georgi Hristov – UK

Krasimira Hristova

Tchavdar Shalganov

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ОБЗОРИ

<i>Пл. Гацов.</i> Едноетапни реваскуларзации в повече от една съдова зона.....	5
<i>Й. Младенова, С. Тишева.</i> Фамилната хиперхолестеролемия – нов социален проблем .....	12
<i>Й. Младенова, К. Господинов, С. Тишева.</i> Терапевтични подходи при фамилната хиперхолестеролемия .....	18
<i>Ф. Езелдин, М. Владова, И. Петров.</i> Метаболитна терапия при сърдечна недостатъчност: креатин, Q <sub>10</sub> и D-рибоза.....	23

### АВТОРСКИ СТАТИИ

<i>А. Ангелов.</i> Медикаментозно лечение, корекция на рисковите фактори и диагностично поведение при лица без известно атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване една година след изследване на коронарен артериален калциев скор.....	30
<i>Ч. Шалганов, М. Стоянов.</i> Катетърна аблация на постинфарктна камерна тахикардия при пациенти с преживяв долен миокарден инфаркт и левокамерна аневризма – практическият опит на единичен български център.....	39

### ГОСТ АВТОР

<i>В. Василев, Хр. Рахман, Г. Начев.</i> Левокамерна псевдоаневризма след остър миокарден инфаркт .....	47
---	----

## CONTENTS

### REVIEWS

<i>P. Gatzov.</i> Single-staged revascularization in more than one vascular zones .....	5
<i>Y. Mladenova, S. Tisheva.</i> Familial hypercholesterolemia – basic features .....	12
<i>Y. Mladenova, K. Gospodinov, S. Tisheva.</i> Familial hypercholesterolemia-treatment.....	18
<i>F. Ezeldin, M. Vladova, I. Petrov.</i> Metabolic therapy in heart failure: creatine, Q <sub>10</sub> and D-ribose .....	23

### ORIGINAL ARTICLES

<i>A. Angelov.</i> Medication treatment, risk factor modification and diagnostic management in patients without known atherosclerotic cardiovascular disease one year after coronary artery calcium screening .....	30
<i>T. Shalганov, M. Stoyanov.</i> Catheter ablation for scar-related ventricular tachycardia in patients with old inferior myocardial infarction and left ventricular aneurysm – single Bulgarian center experience.....	39

### GUEST AUTOR

<i>V. Vasilev, Hr. Rahman, G. Nachev.</i> Left ventricular pseudoaneurysm after an acute myocardial infarction.....	47
---	----

## 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 кардиология, 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 – Проф. 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, изпращаните от тях за публикуване материали да бъдат придружени с кратка анотация на материала от кореспондиращия автор.

**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 обеми: оригинални статии до – 15 ст. м. стр.; обзори – до 20 ст. м. стр.; научни съобщения и други материали – до 4 стр. **Съкращенията да се представят в началото на материала** с изписване на цялото наименование. Да се използват генеричните наименования на лекарствените средства.

**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 книжката, страници (от-до). Пример: Valetti US, Miller TD, Hodge DO, Gibbons RJ. 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 рецензирания 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 \*.cdr – записан в криви. Изданието не носи отговорност за съдържанието на рекламните.

## ЕДНОЕТАПНИ РЕВАСКУЛАРИЗАЦИИ В ПОВЕЧЕ ОТ ЕДНА СЪДОВА ЗОНА

Пл. Гацов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет – Плевен, <sup>2</sup>Клиника по кардиология, Втора МБАЛ – София

## SINGLE-STAGED REVASCULARIZATION IN MORE THAN ONE VASCULAR ZONES

P. Gatzov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Medical University – Pleven, <sup>2</sup>Clinic of Cardiology, Second UMHAT – Sofia

**Резюме.** Атеросклерозата е заболяване, което много често засяга няколко артериални зони на тялото, и един и същи болен страда от миокарден инфаркт, исхемичен инсулт, артериална недостатъчност на крайниците и исхемия на коремните органи. Катетърните интервенции с терапевтична цел се прилагат в почти всички съдови зони на тялото и са все по-честа алтернатива на хирургичното лечение. Наличието на множествена съдова патология поставя пред оператора редица важни въпроси. Част от тях са: обемът на интервенциите, тяхната последователност, използваните техники и материали, продължителността на процедурата, рентгеновото облъчване на болния и персонала, контрастното натоварване на болния и в крайна сметка – балансът полза/риск за пациента. В една част от случаите – това са планови интервенции, при които всички тези детайли се обмислят предварително. В други случаи обаче решението за или против такава комплексна интервенция трябва да се вземе в условията на спешност и в критична ситуация. Ролята на мултидисциплинарния тим е от голямо значение. Целта на настоящия обзор е да изясни някои детайли от подхода при болните, при които е необходимо извършване на едноетапни интервенции в повече от една съдова зона.

**Ключови думи:** катетърни интервенции, атеросклероза, органна исхемия, контраст-индуцирана нефропатия

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

**Abstract.** The atherosclerosis is a disease that frequently involves arteries in several regions of the body, and the same patient suffers from myocardial infarction, ischemic stroke, peripheral arterial disease, and visceral ischemia. The therapeutic catheter interventions have been performed in almost all vascular regions of the body, and more and more frequently are an alternative to the surgical treatment. The multiple vascular pathologies rise several important questions to the operator. A part of them are: the interventions volume, their timing, the materials and methods to be used, the procedure length, X-rays exposure of the patient and the personal, contrast load, and finally the risk/benefit balance to the patient. In some of the cases those are planned procedures where all details are previously prepared. In other cases, however, the decision pro- or contra for such a complex procedure must to be made in emergency and in a critical situation. The role of the multidisciplinary team is of paramount importance. The aim of the current review is to clarify some details of the approach to the patients in which single-staged interventions in more than one vascular region are necessary.

**Key words:** catheter interventions, atherosclerosis, organ ischemia, contrast induced nephropathy

**Address for correspondence:** Prof. Plamen Gatzov, MD, PhD, DSc, Clinic of Cardiology, Second City Hospital, 120, "Hr. Botev" Blv., Bg – 1202 Sofia, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

### Увод

Атеросклерозата е процес, засягащ артериите в различни съдови зони на тялото. Проявите на органна исхемия настъпват при значително напредване на този процес. По-често засегнати са съдовете

на сърцето, аортата, долните и горните крайници, бъбреците и главата, докато други зони, като артериите на спланхникуса, са сравнително рядко ангажирани в процеса. С напредването на заболяването, се включват все повече зони и появата на полиорганна исхемия с атеросклеротична генеза е

по-вероятно. Ендоваскуларните, катетърни методи за лечение на органната исхемия стават все по-популярни, благодарение на своята минимална инвазивност, ефективност и усъвършенстване. Успоредно се тях, развитие претърпяват и хирургичните техники. Този обзор е опит да се изяснят същността, проблемите и подходът при лечението на болни с полисъдова атеросклеротична патология.

### **ЧЕСТОТА НА СЪЧЕТАНОТО АТЕРОСКЛЕРОТИЧНО ЗАСЯГАНЕ НА КОРОНАРНИ И ПЕРИФЕРНИ СЪДОВЕ**

В различните проучвания честотата на съчетаното атеросклеротично засягане на артериите в няколко съдови зони е различна. В проучване на Al-Mubarak и сътр. стенози над 80% на каротидна артерия се откриват при 8 до 12% от болните, планирани за аортокоронарен байпас [6]. Съчетанието на коронарни стенози със стенози на артериите на долните крайници варира от 10,3% [29] до 13,2% [7]. Съчетанието на стенози на коронарните и бъбречните артерии е дори още по високо – до 30% [24]. В наши изследвания установихме висок процент облитеративна атеросклероза в повече от една съдова зона както при болни, постъпили с цел коронарна ангиография, така и при съдови проблеми на крайниците и главата [4, 5, 22]. Болните с коронарна атеросклероза имаха сигнификантни каротидни стенози в 10% от случаите. Други автори откриват периферна артериална болест (ПАБ) при 8,5% от болните, постъпили за ОКС [17]. Kazim и сътр. установяват каротидни стенози  $\geq$  50% при 25,5% от високорискови болни, постъпили за коронарографско изследване, лекувани със статини поради високи нива на LDL холестерол [19]. A. Saleh и сътр. установяват при болни, постъпили за коронарография, неизвестни до тогава стеснения на артериите на долните крайници в 12,8% [30]. В обратен аспект, 96% от болните с ПАБ са със сигнификантна коронарна атеросклероза, докато при болните без ПАБ тя е в 80% ( $p = 0,001$ ). В същото проучване, болните със съчетание от коронарна и периферна атеросклероза много по-често са с многоклоново коронарно засягане. Авторите правят извод за ползата от рутинно изследване на индекса на налягането подбедрица-мишница (ankle-brachial index – ABI) при откриването на високорисковите пациенти [30]. Повишените нива на циркулиращите цитокини могат да са маркер за степента на развитие на атеросклеротичния процес и да предсказват многосъдово атеросклеротично засягане при болните [25].

### **ЗНАЧЕНИЕ НА НАЛИЧИЕТО НА ПАБ ЗА ПРОГНОЗАТА НА БОЛНИТЕ**

Разпространението на атеросклерозата в няколко съдови зони влошава прогнозата при болните. В популяционно проучване W. S. Aronow и сътр. скринират 5795 лица посредством ABI (стойност  $< 0,9$  приета за сигнификантна) за неизвестна до момента ПАБ [7]. Такава е открита при 767 души (13,2%). При проследяването наличието на ПАБ води до 2,9 пъти по-висок риск от смъртност и 1,32 – за възникване на сърдечна недостатъчност. Според M. Roffi и сътр. сред общо 44 157 болни с ИБС, 4544 (10,3%) имат и ПАБ. Тези болни са по-възрастни, с по-дълга история на заболяването, с по-нетипични симптоми, многосъдова коронарна болест, с ОКС без ST-елевация, с по-висока вътреболнична смъртност и по-рядко получават оптимално медикаментозно лечение [29]. Според изследователите на IMPROVE-IT болните с коронарна артериална болест и придружаваща ПАБ или захарен диабет тип 2 имат повишен дългосрочен сърдечно-съдов риск. Наличието на ПАБ и захарен диабет тип 2 (ЗД2) води до особено висок сърдечно-съдов риск [12]. В проучването EUCLID при 13 855 болни с ПАБ, рандомизирани за антиагрегантна терапия с тикагрелор или клопидогрел, авторите установяват при 4032 (29%) и исхемична болест на сърцето (ИБС) (предхождащ МИ, коронарна интервенция, или байпас хирургия) [10]. Болните със съчетание на периферна и коронарна артериална болест имат достоверно по-голяма честота на първичната крайна точка (сърдечно-съдова смърт, МИ или мозъчен инсулт). При това, не откриват разлика както в честотата на първичната крайна точка, така и в честотата на голямо кървене между групите на тикагрелор и клопидогрел. Inohara и сътр. в метаанализ, включващ четири големи рандомизирани проучвания (PLATO, APPRAISE-2, TRA-CER и TRILOGY ACS) при ОКС с едногодишно проследяване, изследват връзката между съчетанието на остър коронарен синдром (ОКС) с ПАБ, по отношение на сборна крайна точка също сърдечно-съдова смърт, МИ или мозъчен инсулт. ПАБ установяват в 8,5% от болните с ОКС [17]. С регресионен анализ констатира, че болните с ПАБ имат значително по-висок риск от първо или повторно съдово исхемично събитие, отколкото пациенти с ОКС, но без ПАБ. И обратно, наличието на коронарна артериална болест (КАБ) при болните с ПАБ води до значително по-лоши прогностични резултати, в това число и повишена смъртност [14]. Varuskan и сътр., изследвайки връзката между степента на засягане от атеросклероза на артериите на долните крайници и наличието на коронарна артериална болест (КАБ), постулират,



че болните с критични стенози във феморопопли-теалния сегмент имат най-висока вероятност за съпътстваща тежка коронарна атеросклероза [33]. Gungog и сътр. обаче откриват в по-голям процент запазена фракция на изтласкване на лявата камера при болни с едновременна КАБ и ПАБ, отколкото при тези само с КАБ [16].

### **РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ НА КОРОНАРНИ И МОЗЪЧНИ АРТЕРИИ ПРИ ЕДИН И СЪЩ БОЛЕН**

Наличието на значима съдова патология, генерираща органна исхемия, в повече от един орган, поставя въпроса за необходимостта от интервениране в двете съдови зони и подхода в тези случаи. Според Buszmann и сътр. при 434 симптомни болни със стенози на екстракраниалните артерии на главата, при които е проведена каротидна или вертебрална ангиопластика, по време на същата процедура е извършено и стентирание на коронарните съдове [13]. В същата публикация при 20,7% от болните е извършена едномоментна реваскуларизация на двете сънни или на сънна и вертебрална артерия. При 30-дневното проследяване са установени следните усложнения: смърт при 0,9%, мозъчен инсулт в 2,1%, миокарден инфаркт в 0,9% и преходно нарушение на мозъчното кръвоснабдяване в 3,9%. Тази стратегия има своя контрапункт в т.нар. *стадиран*, не едномоментен подход за реваскуларизация на тези болни, при което първо се интервенира едната съдова зона (например катетърна интервенция на коронарните артерии) и след това другата (оперативна ендартеректомия на каротидните артерии) [18]. Изборът на една или друга стратегия очевидно зависи от типа и разпространението на съдовите засягания, както и от опита и предпочитанията на лекуващите екипи. Авторите заключават, че *хибридният* подход, т.е. пълна реваскуларизация при едно пролежаване, но с различни методи (интервенционален и оперативен), вероятно носи ползи по отношение на отложения (в рамките на няколко месеца) подход за сърдечно-съдовите усложнения. Viskonti и сътр. описват клиничен случай на хибридно едноетапно първоначално двустранно каротидно стентирание и непосредствена след това операция – аортокоронарен байпас, при болен с каротидни и коронарни стенози [34].

### **РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ НА КОРОНАРНИ АРТЕРИИ И АРТЕРИИ НА ДОЛНИТЕ КРАЙНИЦИ ПРИ ЕДИН И СЪЩ БОЛЕН**

В обзорна статия Slovut и сътр. описват възможностите и резултатите от комбинираната ен-

доваскуларна и оперативна реваскуларизация при болни с атеросклеротични обструктивни стенози на различни съдови зони [32]. Авторите анализират подхода при болни с едновременни засягания на коронарните, каротидните, абдоминалните и артериите на крайниците. В наш случай, болен с дългогодишна анамнеза за исхемична болест на сърцето, троен аортокоронарен байпас и тежка артериална недостатъчност на крайниците постъпи с картина на ОКС в предшоково състояние. Ние предпочетохме трансфеморален достъп поради вероятно комплексната коронарна анатомия при болния. Достъпът обаче беше затруднен от липсващ пулс на дясната и силно отслабен на лявата феморална артерия. Ангиографията показва критична стеноза на лявата обща илиачна артерия и пълна оклузия на дясната. Стенозата на лявата илиачна артерия бе преодоляна с поставянето на стент. След това през стентираната артерия бе въведен 7Fr водещ катетър, през който бе извършена комплексна интервенция на ствола на лявата коронарна артерия [3]. J. Bittl и сътр. описват случай на 41-годишен мъж, дългогодишен пушач, с клаудикационни болки на късо разстояние, при който коронарографията не открива значими стенози, но периферната ангиография установява високостепенна стеноза на дясната обща илиачна артерия, успешно преодоляна със стентирание [11]. В подобни случаи решението за реваскуларизация и на двете съдови зони произтича от различни мотиви. В едни случаи става дума за разрешаване на периферната патология с цел осигуряване на по-лесен достъп за извършване на коронарната интервенция. В други, поради наличието на тежка патология с текуща тежка органна исхемия се налага извършването на реваскуларизация и на двете съдови зони.

### **РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ НА КОРОНАРНИ АРТЕРИИ И АРТЕРИИ НА ГОРНИ КРАЙНИЦИ ПРИ ЕДИН И СЪЩ БОЛЕН**

В клиничен случай, описан от J. Bittl и сътр., 84-годишна жена с диагностицирана триклонова коронарна болест по повод на остър коронарен синдром бива оперирана с троен аортокоронарен байпас – лява артерия мамария към ЛАД и два венoзни графта към маргинален и постеродесценден-тен клон [11]. След операцията персистират тежки стенокардни оплаквания. При повторната коронарография се открива високостепенна стеноза на лявата подключична артерия, затрудняваща кръвотока през артерия мамария и водеща до исхемия в зоната на ЛАД. След стентирание на подключичната артерия оплакванията отзвучават. От нашата практика сме установили, че стенозите и пълните оклу-

зии на подключичните артерии не са рядка находка при болните, насочени за коронарография. Разлики в артериалното налягане на двете ръце от  $\geq 20$  mm Hg за систолата са високо суспектни за такава патология. Тези стенози имат отношение както към коронарния кръвоток, когато болният подлежи на аортокоронарен байпас с използване на вътрешната гръдна артерия, така и към мозъчния кръвоток. При тяхното наличие може да има или да няма т.нар. „синдром на подключичния крадец“ с пренасочване на кръвта от мозъка към засегнатата ръка [2]. Трябва да се имат предвид и случаите на функционална „псевдостеноза“ на подключичните артерии, свързана с движението на ръката, при хора с по-удължена и извита артерия. В този случай стеснението изчезва при промяна в положението на ръката и не налага намеса [11].

### **РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ НА КОРОНАРНИ И БЪБРЕЧНИ АРТЕРИИ ПРИ ЕДИН И СЪЩ БОЛЕН**

Според J. R. Olin и сътр. при 30% от болните, постъпили за коронарография, се открива  $\geq 50\%$  стеноза на поне една от бъбречните артерии [24]. Lanzer и сътр. при 50 болни (28 мъже) докладват, че най-честата комбинация от многосъдово засягане и нужда от едномоментна интервенция има при болни с коронарна и бъбречносъдова атеросклероза (40%), следвана от комбинацията коронарна и периферносъдова болест (34%) [20]. Заключение на изследователите е, че катетърни интервенции в няколко съдови зони могат да се извършват успешно едноетапно, като единствено се увеличава честотата на усложненията на мястото на съдовия достъп. J. A. Bittl и сътр. описват клиничен случай на 76-годишен мъж с анамнеза за артериална хипертония, хиперхолестеролемия и тютюнопушене, приет с данни за ОКС, усложнен с белодробен оток на фона на хипертонична криза. Установяват повишени стойности на серумния креатинин. На проведената коронарография установяват триклонова коронарна болест, а от селективната реновазография – високостепенни стенози на двете бъбречни артерии. След интервениране на бъбречните артерии, с поставяне на стентове двустранно, регистрират спад на артериалното налягане и намаление на серумния креатинин с 40% [11]. По време на същия болничен престой при пациента успешно е проведена аортокоронарна байпас операция. При нашия опит на болни, насочени за коронарография със суспекция за стенози на бъбречните артерии, извършваме коронарография и реновазография. При наличие на стенози и в двете съдови зони, първо стентираме бъбречната артерия/артерии и след

това – коронарните. Целта е с подобряването на кръвотока в бъбречните артерии да профилактираме развитието на контраст-индуцирана нефропатия (КИН). Рестенозите след стентирание на бъбречните артерии варират от 11 до 19% за едногодишно проследяване [28, 35]. Вероятността за положително повлияване до степен на пълно овладяване на артериалната хипертония е много по-голяма при стентирание на двустранни стеснения на бъбречните артерии [28].

### **ЗНАЧЕНИЕ НА НАЛИЧИЕТО НА ПЕРИФЕРНА АРТЕРИАЛНА БОЛЕСТ ВЪРХУ РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ КОРОНАРНИТЕ ИНТЕРВЕНЦИИ**

В голямо ретроспективно проучване M. Sing и сътр. сравняват дългосрочните резултати след коронарно стентирание между болни със и без периферна артериална болест. Откриват значително повече постпроцедурни сърдечно-съдови усложнения по време на вътреболничния престой при болните с ПАБ, в т.ч. спад на хемоглобина и нужда от кръвопреливане [31]. При дългосрочното амбулаторно проследяване болните с ПАБ имат също и повече СС усложнения, вкл. по-висока смъртност, миокарден инфаркт и нужда от повторна реваскуларизация. Подобни са заключенията на J. H. Chiu и сътр. Според тях наличието на ПАБ води до 2- до 3-кратно увеличение на едногодишната смъртност при болните след коронарно стентирание [14]. S. V. Parikh и сътр. изследват влиянието на съпътстващата ПАБ при болните с коронарно стентирание през различни исторически периоди – с първите непокрити с медикамент стенове, по-късните такива и след навлизането на медикамент-излъчващите стентове [26]. Въпреки ясната тенденция към намаляване на сърдечно-съдовите усложнения (сърдечно-съдова смърт, МИ и реваскуларизация) при по-съвременните стентове честотата на усложнения при болните с добавена ПАБ продължава да бъде висока. За да оценят ползата и риска от продължителна (24 месеца) спрямо кратка ( $\leq 6$  месеца) двойна антиагрегантна терапия при болни със и без ПАБ, претърпели коронарна интервенция, A. Franzone и сътр. правят анализ на кохортата болни от проучването PRODIGY [15]. Сравняват крайните точки за ефикасност на лечението – смърт, миокарден инфаркт и мозъчносъдов инцидент, и за безопасност – кръвене (Bleeding Academic Research Consortium type 2, 3, or 5) [15]. Групата с ПАБ се състои от 246 болни, а без ПАБ – от 1724 болни. Авторите заключават, че наличието на ПАБ носи повишен риск от нежелани сърдечно-съдови усложнения при болните с перкутанни коронарни интервенции както при тези със стабилна стенокардия, така и при тези с

ОКС. Продължителното лечение с двойна антиагрегантна терапия има благоприятен ефект върху тази високорискова група болни. Необходимостта от тройна терапия – антикоагулант и двойна антиагрегантна терапия при тези болни, при които често има предсърдно мъждене или изкуствени клапни/съдови протези, създава допълнителни терапевтични трудности на лекуващия екип [21].

### **КОРОНАРНИ И ПЕРИФЕРНИ ИНТЕРВЕНЦИИ ПО ВРЕМЕ НА ЕДНА И СЪЩА ПРОЦЕДУРА**

Едновременната оперативна ревазуларизация на каротидните и коронарните артерии не е рядка практика. Профилактиката на мозъчносъдови усложнения по време на екстракорпоралното кръвообращение е причина за този подход в клиниките по кардиохирургия. В по-редки случаи има едновременна ревазуларизация в повече от две съдови зони. Parlag и сътр. описват случай на едновременна ревазуларизация на каротидни, коронарни и горна мезентериална артерия с отличен резултат [27]. Buszman и сътр. описват едновременно стентирание на коронарни и каротидни, или вертебрални артерии [13]. От нашия опит може да споделим, че некоронарните катетърни съдови интервенции се налагат по различни причини. В една част от случаите периферната интервенция е необходима за техническото извършване на коронарната интервенция [3]. В други случаи, при наличие на двустранни стенози на бъбречните артерии, начална бъбречна недостатъчност и коронарни стенози, подходът е първоначално стентирание на една от бъбречните артерии и последващо едноетапно стентирание на коронарните артерии, с цел максимална превенция на контраст-индуцираната нефропатия. В трети, наличието на текуща органна исхемия в повече от една съдова зона налага едноетапно стентирание на коронарна и долна мезентериална артерия [1]. В повечето случаи, става дума за болни с тежка комплексна съдова патология и тежка клинична картина, налагаща максимална органна ревазуларизация. При тези болни, ясната преценка на ползата (от преодоляването на органната исхемия) и риска (от съдови усложнения, хеморагия, КИН, увеличено лъчево натоварване на болния и персонала) е от особено голяма важност. Наличието на добре подготвен екип от различни специалисти – инвазивни кардиолози, кардиохирурзи, съдови хирурзи, невролози, анестезиолози и др., за извършването на такива процедури е задължително.

### **КОРОНАРНИ И ПЕРИФЕРНИ ИНТЕРВЕНЦИИ ПО ВРЕМЕ НА ЕДИН И СЪЩИ БОЛНИЧЕН ПРЕСТОЙ**

Един по-консервативен и спокоен подход е извършването на ревазуларизацията в няколко съдови зони, чрез няколко последователни процедури по време на един и същ болничен престой. Този „частично отложен“ подход има преимуществото да дава възможност за проследяване и корекция на състоянието на болния след всяка интервенция, както и свободата на избор за извършването на т.нар. *хибриден* подход, при който една съдова зона се ревазуларизира чрез катетърни, а другата чрез хирургични способности. S. Bartuš и сътр. [8] проследяват за период от средно 18 месеца 109 болни, постъпили по повод ОКС без ST-елевация и налична некоронарна съдова патология. При всички тях коронарната и некоронарната катетърна интервенция са извършени в рамките на един и същи болничен престой. Сборната крайна точка (смърт, миокарден инфаркт, повторна интервенция, мозъчен инсулт или преходни нарушения на мозъчното кръвообращение) установяват при 32% от случаите. Заключениеето им е, че подобен род интервенции могат да се извършват безопасно и показват обещаващи дългосрочни резултати [8]. Същият колектив сравнява дългосрочните резултати при 116 болни, преживели коронарна и периферна интервенция по време на една и съща хоспитализация, в зависимост от броя засегнати коронарни съдове. Болните с многосъдова коронарна болест показват по-чести периферносъдови усложнения (мозъчен инсулт, ПНМК, ампутация и периферна реинтервенция), като при сърдечните усложнения (миокарден инфаркт и коронарна реинтервенция) статистическата достоверност е гранична [9]. Movahed и сътр. също описват добри резултати при коронарна и периферна интервенция по време на един и същ болничен престой [23].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Вземането на решение за катетърна или хибридна катетърно-хирургична ревазуларизация на две и повече съдови зони в една процедура или по време на един и същи болничен престой е важна и отговорна задача. При нейното решаване трябва да се вземат под внимание множество фактори. На първо място е необходимостта от клинична гледна точка за извършването на такава процедура. Такава необходимост произтича от състоянието на болния. Болните с критична исхемия в няколко съдови зони или лица, при които извършването на интервенция в целевата зона изисква подготовка посредством



интервениране в друга зона, са подходящи за този тип процедури. Трябва да се има предвид, че такива процедури са свързани както с по-дълго лъчево натоварване за болния и за персонала, така и с по-голямо контрастно обременяване на пациента. Последното може да доведе до хемодинамични и ритъмни нарушения, контраст-индуцирана нефро-и енцефалопатия. Съдовите усложнения, свързани с достъпа/достъпите, също са повече. Подходите за реваascularизация не в една процедура, а при един и същи престой, както и отложеният подход – пълна реваascularизация в рамките на седмици или месеци, също имат своите предимства и недостатъци. Какъв подход ще бъде избран, зависи от конкретния случай и от решението на лечебния екип.

**Според нас за правилното и максимално безопасно извършване на процедурите са необходими:**

- добре обучен екип от оператори, владеещи всички необходими техники;
- ясна представа за ползите и потенциалните рискове от предстоящата процедура за болния и персонала;
- добра осигуреност с всички необходими медицински изделия за извършването на процедурата;
- добре подготвен мултидисциплинарен екип специалисти, опитни в решаването на такива случаи;
- познаване на препоръките и ръководствата в тази област;
- представа за финансовите измерения на процедурата и тяхното отражение върху работата на медицинското звено.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография

1. Гацов П., С Димитров, Х. Камах, К. Пандев, Г. Тодоров и Мл. Григоров. Случай на едновременно стентиране на коронарна и долна мезентериална артерия при болен със стенокардия и абдоминална ангина. XV национален конгрес по кардиология. 06-09 октомври 2016 г. Българска кардиология, 2016, 22 (приложение 5): Abstr.
2. Гацов П., Н. Иванов, Х. Камах. Оклудирана лява подклучична артерия, без развитие на синдрома на „подключичния крадец“. Българска кардиология, 2018;24(4):45-48.
3. Гацов П., О. Радев, Л. Спасов. Едноетапна стентиране на лявата обща илиачна артерия и ствола на лява коронарна артерия, при болен с ОКБ без ST-елевация, ХАНК, предходна сърдечна операция (АКБХЗ с три артериални графта) и в прешоково състояние. Доклад на V национален конгрес по интервенционална кардиология, 7-9 X 2011 г., София.
4. Мачев Ст., П. Гацов. Изследване на честотата на множествените облитеративни артериални заболявания. Доклад на IV национален конгрес по кардиология, 1992. Книга абстракти, стр. 67.
5. Стамболийски Г., П. Гацов. Периферносъдова болест на различни съдови зони в съчетание с коронарна болест – често-

та, засягане по пол, подходи при лечението. VI национален конгрес по интервенционална кардиология. София, 15-17.11.2013 г.

6. Al-Mubarak N, Colombo A, Gaines PA, et al. Multicenter evaluation of carotid artery stenting with a filter protection system. J Am Coll Cardiol. 2002; 39: 841-846.

7. Aronow WS, Ahmed MI, Ekundayo OJ et al. A propensity-matched study of the association of peripheral arterial disease with cardiovascular outcomes in community-dwelling older adults. Am J Cardiol. 2009;103(1):130-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.037. Epub 2008 Oct 23.

8. Bartuś S, Siudak Z, Brzeziński M, et al. Percutaneous peripheral interventions in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes performed by interventional cardiologists: rationale and results. Kardiol Pol. 2008;66(2):135-41; discussion 142-3.

9. Bartuś S, Siudak Z, Brzeziński M, et al. Percutaneous peripheral interventions in patients with multivessel coronary artery disease. Kardiol Pol. 2010;68(10):1115-21.

10. Berger JS, Abramson BL, Lopes RD, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with symptomatic peripheral artery disease and prior coronary artery disease: Insights from the EUCLID trial. Vasc Med. 2018;23(6):523-530. doi: 10.1177/1358863X18775594. Epub 2018 Jul 11.

11. Bittl JA, Hirsch AT. Concomitant Peripheral Arterial Disease and Coronary Artery Disease. Circulation. 2004;109(25):3136-44.

12. Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, et al. Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(12):934-943. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30290-0. Epub 2018 Nov 2.

13. Buszman PP, Szymański R, Dębiński M, et al. Long-term results of cephalad arteries percutaneous transluminal angioplasty with stent implantation (The CAPTAS registry). 2012;79(4):532-40. doi: 10.1002/ccd.23391. Epub 2012 Feb 6.

14. Chiu JH, Topol EJ, Whitlow PL, et al. Peripheral vascular disease and one-year mortality following percutaneous coronary revascularization. Am J Cardiol. 2003;92(5):582-3.

15. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, et al. Prolonged vs Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With or Without Peripheral Arterial Disease: A Subgroup Analysis of the PRODIGY Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2016;1(7):795-803. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2811.

16. Gungor M, Yildirim E. The Impact of Chronic Repetitive Leg Ischemia on Left Ventricular Function and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients with Acute Coronary Syndrome. Med Princ Pract. 2017;26(5):447-450. doi: 10.1159/000481866. Epub 2017 Oct 1

17. Inohara T, Pieper K, Wojdyla DM, et al. Incidence, timing, and type of first and recurrent ischemic events in patients with and without peripheral artery disease after an acute coronary syndrome. Am Heart J. 2018;201:25-32. doi: 10.1016/j.ahj.2018.03.013. Epub 2018 Mar 28.

18. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. [In-hospital outcomes of transcatheter coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and staged regimens]. Angiol Sosud Khir. 2019;25(1):101-107. doi: 10.33529/angio2019114.

19. Kazum S, Eisen A, Lev El et al. Prevalence of Carotid Artery Disease among Ambulatory Patients with Coronary Artery Disease. Isr. Med Assoc J. 2016;18(2):100-3.

20. Lanzer P, Weser R, Prettin C. Intentional single-stage revascularization of two different vascular beds in patients with vascular multimorbidity: a feasibility study. Clin Res Cardiol. 2007;96(7):497-501. Epub 2007 Apr 26.

21. Lopes RD, Steffel J, Di Fusco M, et al. Effectiveness and Safety of Anticoagulants in Adults with Non-valvular Atrial Fibrillation and Concomitant Coronary/Peripheral Artery Disease. Am J Med. 2018;131(9):1075-1085.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.05.007. Epub 2018 May 26.

22. Matchev S, Gatzov P, Petrov V, Deuschinov A. Studies about the incidence of chronic ischemic heart disease in patients with peripheral occlusive arterial disease of the lower extremities of different stages by Fontaine. *International Angiology*. 17th World Congress of the International Union of Angiology. Book of abstracts. Angiology, page 180, London, 3-4 April, 1995.
23. Movahed MR, Amani F, Stinis C, Kubaska SM 3rd. Combined peripheral and coronary artery percutaneous intervention in patients with significant coronary and peripheral vascular disease. Case reports and review. *J Invasive Cardiol*. 2006;18(5):E157-61.
24. Olin JW, Novick AC. Renovascular disease. In: Young JR, Olin JW, Bartholomew JR, eds. *Peripheral Vascular Diseases*. St Louis, Mo: Mosby-Year Book, Inc; 1996:321-342.
25. Ozkaramanli Gur D, Guzel S, Akyuz A, et al. The role of novel cytokines in inflammation: Defining peripheral artery disease among patients with coronary artery disease. *Vasc Med*. 2018;23(5):428-436. doi: 10.1177/1358863X18763096. Epub 2018 Apr 11.
26. Parikh SV, Saya S, Divanji P, et al. Risk of death and myocardial infarction in patients with peripheral arterial disease undergoing percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol*. 2011;107(7):959-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.019. Epub 2011 Jan 20.
27. Parlar AI, Babaroglu S, Hanedan MO. Successful Concomitant Revascularization in a Patient with Carotid, Coronary, and Intestinal Artery Occlusive Disease. *Heart Surg Forum*. 2015;18(5):E219-21. doi: 10.1532/hsf.1431.
28. Rocha-Singh KJ, Mishkel GJ, Katholi RE, et al. Clinical predictors of improved long-term blood pressure control after successful stenting of hypertensive patients with obstructive renal artery atherosclerosis. *Cath Cardiovasc Intervent*. 1999;47:165-172.
29. Roffi M, Radovanovic D, Iglesias JF, et al. Multisite vascular disease in acute coronary syndromes: increased in-hospital mortality and no improvement over time. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;5:2048872618814708. doi: 10.1177/2048872618814708. [Epub ahead of print]
30. Saleh A, Makhamreh H, Qoussous T, et al. Prevalence of previously unrecognized peripheral arterial disease in patients undergoing coronary angiography. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(29):e11519. doi: 10.1097/MD.00000000000011519.
31. Singh M, Lennon RJ, Darbar D, et al. Effect of peripheral arterial disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention with intracoronary stents. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(9):1113-8.
32. Slovut DP, Sullivan TM. Combined endovascular and open revascularization. *Ann Vasc Surg*. 2009;23(3):414-24. doi: 10.1016/j.avsg.2008.12.001. Epub 2009 Apr 8.
33. Varuskan E, Saracoglu E, Polat M et al. Prediction of coronary artery disease severity in lower extremity artery disease patients: A correlation study of TASC II classification, Syntax and Syntax II scores. *Cardiol J*. 2017;24(5):495-501. doi: 10.5603/CJ.a2017.0033. Epub 2017 Mar 29.
34. Visconti G, Marino L, Briguori C. Simultaneous hybrid revascularization by bilateral carotid stenting and coronary artery bypass grafting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(2):E155-8. doi: 10.1002/ccd.22880. Epub 2013 Oct 21.
35. White CJ, Ramee SR, Collins TJ, et al. Renal artery stent placement: utility in lesions difficult to treat with balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1445-1450.

## ФАМИЛНАТА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ – НОВ СОЦИАЛЕН ПРОБЛЕМ

*Й. Младенова, С. Тишева*

*Първа клиника по кардиология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Медицински университет – Плевен*

## FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA – BASIC FEATURES

*Y. Mladenova, S. Tisheva*

*First Clinic of Cardiology, UMHAT “Dr. Georgi Stranski”, Medical University – Pleven*

- Резюме.** Фамилната хиперхолестеролемия е генетична причина за преждевременна коронарна артериална болест на сърцето (инфаркт на миокарда и ангина пекторис), дължащи се на повишено ниво на LDL холестерол (LDL-C). Има две форми: хетерозиготна (по-честата форма – 1:250-1:200) и хомозиготна (1:160 000-300 000). Най-често се причинява от мутации в гена за LDL рецептора (LDLR), което води до отсъстващи или дисфункционални рецептори на повърхността на хепатоцитите. Генетичната диагноза е скъп метод, поради което се прилагат два основни диагностични алгоритъма за поставяне на клинична диагноза – критерии на Simon–Broome и Dutch Lipid Network Criteria. Целта на настоящия обзор е да обобщи познанията за това заболяване, което е широко разпространено, но недиагностицирано и с много сериозни икономически и социални последици.
- Ключови думи:** фамилна хиперхолестеролемия, LDL холестерол, коронарна артериална болест
- Адрес за кореспонденция:** Д-р Йоана Младенова, Първа клиника по кардиология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, бул. "Георги Кочев" 8 А, 5800 Плевен, тел.: 064/886-140, e-mail: yoanamladenova89@gmail.com

- Abstract.** Familial hypercholesterolemia (FH) is the genetic cause of premature coronary artery disease of the heart (myocardial infarction and angina pectoris) due to elevated LDL-cholesterol levels. There are two forms: heterozygous (more common form – 1:250-1:200) and homozygous forms (1:160,000-300,000). It is most commonly caused by mutations in the gene for the LDL receptor, resulting in absent or dysfunctional receptors on the surface of hepatocytes. Genetic diagnosis is an expensive method due to two main diagnostic algorithms for clinical diagnosis – criteria of Simon – Broome and Dutch Lipid Network Criteria. The purpose of this review is to summarize the knowledge of this disease, which is widespread but undiagnosed and with very serious economic and social consequences.
- Key words:** familial hypercholesterolemia, LDL-cholesterol, coronary artery disease
- Address for correspondence:** Y. Mladenova, MD, First Clinic of Cardiology, UMHAT “Dr. Georgi Stranski”, 8 A Georgi Kochev Blv, Bg – 5800 Pleven; phone: 00359 64/886-140, e-mail: yoanamladenova89@gmail.com

Дислипидемиите, или т.нар. липопротеинови нарушения, могат да доведат до развитие на ранна изява на атеросклероза. В зависимост от причината за тяхното възникване се класифицират на първични и вторични. Първичните от своя страна биват: генетични – фамилни, и негенетични – причинени от факторите на околната среда, например диета, богата на наситени мазнини и холестерол, и висок калориен прием, който води до затлъстяване и свързаните с него високи стойности на триглицериди (ТГ) и холестерол на липопротеините с ниска плътност (HDL-C) [1].

**Вторичните дислипидеми** [2, 3] имат разнообразна етиология.

Те могат да се дължат на: хипотиреозидизъм, включително и субклинично протичащи форми [4, 5], затлъстяване, алкохолна злоупотреба, хронична бъбречна недостатъчност [6], нефротичен синдром, холелитиаза, остри и хронични хепатоцелуларни заболявания, бременност, анорексия, захарен диабет [7, 8] прием на редица медикаменти, сред които циклоспорини, антиепилептични медикаменти, прием на екзогенни естрогени и тестостерон, кортикостероиди [9, 10, 11, 12].

За да се изключат вторичните причини за дислипидемии, е необходимо провеждането на допълнителни биохимични тестове [2, 13]. След изключването на вторичните дислипидемии трябва да се насочи вниманието към първичните такива.

### ФАМИЛНИ ДИСЛИПИДЕМИИ

Установено е, че близо 250 млн. души в света са изложени на висок риск от преждевременна смърт, тъй като са носители на един или повече гени, обуславящи наличието на наследствени дислипидемии. Те включват фамилната хиперхолестеролемия (FH), фамилната хиперлипидемия, както и тежката полигенна хиперхолестеролемия [14].

FH е обща генетична причина за преждевременна коронарна артериална болест (КАБ) (инфаркт на миокарда и ангина пекторис), дължащи се на повишено ниво на холестерола на липопротеините с ниска плътност (LDL-C) през целия живот [15, 16]. Други клинични изяви на FH като резултат на атеросклерозата могат да са засягане на мозъчните съдове – с оформяне на исхемичен мозъчен инсулт [17, 18], както и на периферните съдове – с периферна артериална болест (ПАБ) [19].

Фамилната хиперхолестеролемия има две форми: хетерозиготна (HeFH) и хомозиготна (HoFH). HeFH е по-честата форма, като честотата ѝ е 1:250-1:200 души от населението, а на места в определени популации честотата може да достигне до 1:150 [20, 21]. За разлика от нея, HoFH се среща много по-рядко – 1:160 000-300 000 души от европейската популация [22, 23].

Установено е сред популацията, че всеки 1:217 души е носител на мутация в гена за LDL рецептора (LDLR) и плазменото ниво на LDL-C > 190 mg/dL [24]. Нобеловите лауреати Brown и Goldstein откриват LDLR, който разпознава аполипопротеин В (Аpo-B) 100

от LDL частицата (1986 г.) Рецепторите са големи молекули гликопротеини, разположени на повърхността на клетките в специални области, наречени “покривни ямки”, които са органели, необходими за усвояването на макромолекули. Генът за LDL рецептора е клониран и локализиран в късото рамо на 19-а хромозома.

FH най-често се причинява от мутации в LDLR гена, което води до отсъстващи или дисфункционални рецептори на повърхността на хепатоцитите. Повече от 1700 мутации в LDLR гена на хромозома 19 са идентифицирани, от които вероятно 79% са изразени като хиперхолестеролемия. Двадесет дефекта в кодирането на гените за Apo-B и пропротеин конвертин субтилизин-кексин 9 (PCSK9) представляват съответно около 5% и 1% от случаите на FH [25].

### ДИАГНОСТИКА НА FH

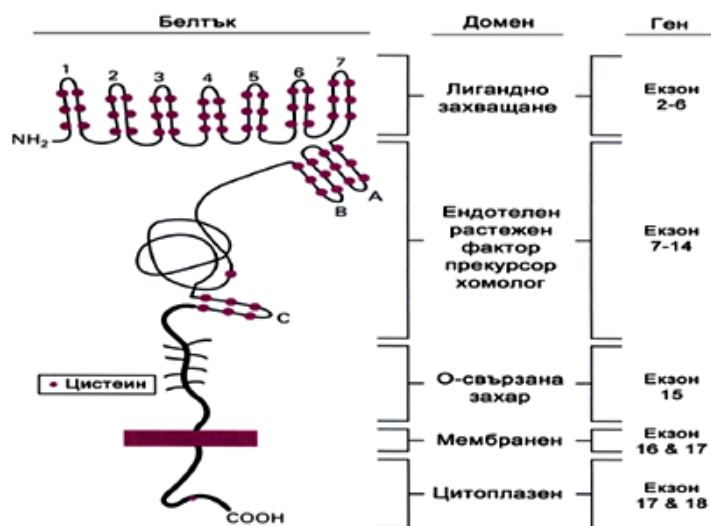
В миналото диагнозата FH се е поставяла клинично, респективно фенотипно. С напредване на медицината обаче днес се провежда и генетичен анализ за мутации в гените за LDL [26], ApoB [27], PCSK9 [28] и LDLRAP [29]. Генетичният анализ е достъпен в ограничен брой държави поради високата му цена [30, 31].

Към момента в рутинната практика се използва обаче клиничната (фенотипна) диагноза на FH като общодостъпен метод за диагностика [32, 33, 34].

Съществуват два основни диагностични алгоритъма за поставяне на клинична диагноза – критерии на Simon–Broome и Dutch Lipid Network Criteria (DLNC). [35]. Критериите на Broome включват диагностични компоненти, свързани със: а) липидните нива, б) фамилна обремененост или преждевременни сърдечно-съдови заболявания, хиперлипидемия и ксантома, в) клинична манифестация на FH свързани състояния (в т.ч. ксантома) и г) ДНК тест. Оценява се и пациентската, и фамилната анамнеза. Така се поставя диагноза сигурна FH и вероятна FH.

Критериите на Broome са по-широко прилагани във Великобритания и съставляват основните критерии в ръководствата на техния национален орган за оценка на здравни технологии NICE [36, 37].

DLNC са сходни с горесцитираните, но има и малка разлика помежду им. Едната е, че резултатът от ДНК теста е достатъчен, за да се постави окончателна диагноза FH при Broome, докато при Датските критерии той се приема само като вероятен за диагнозата FH, докато не се открият допълнителни състояния. Другата е свързана с липсата на отделни правила в диагностиката при деца. Въпреки това към момента DLNC са по-широко прилагани не само в Европа, но и отвъд континента – включително и в Австралия, Азия [38, 39, 34, 40, 41].



Фиг. 1. LDL рецептор

Таблица 1. DLNC за диагностика на фамилна хиперхолестеролемия

Фамилна анамнеза	
Първостепенни родственици с известна преждевременна ИБС и съдово заболяване <i>или</i>	1
Първостепенни родственици с известни нива на LDL холестерола над 95-и перцентил	1
Първостепенни родственици със сухожилни ксантоми <i>и/или</i> корнеален аркус <i>или</i>	2
Деца под 18 години с нива на LDL холестерола над 95-и перцентил	2
Клинична история	
Пациенти с ранна ИБС	2
Пациенти с ранна мозъчна и периферна съдова болест	1
Физикален преглед	
Сухожилни ксантоми	6
Arcus cornealis < 45 години	4
Нива на LDL-C (mmol/L)	
LDL холестерол $\geq 8.5$	8
LDL холестерол 6.5-8.4	5
LDL холестерол 5.0-6.4	3
LDL холестерол 4.0-4.9	1
ДНК анализ	
Функционална мутация на <i>LDLR</i> , <i>apo B</i> или <i>PCSK9</i> гени	8
Диагноза – базира се на общия брой точки	
Дефинитивна FH	> 8
Вероятна FH	6-8
Възможна FH	3-5
Малко вероятна FH	< 3



Фиг. 2. Физикалните промени при FH – все по-рядко са наблюдавани

За да бъде разпознат пробандът (индексният случай) с FH, е необходимо:

- плазменият общ холестерол да е  $\geq 8$  mmol/L ( $\geq 310$  mg/dL) при възрастни членове на семейството или над 95-и перцентил по възраст и пол, а ако се касае за деца нивото на плазмения общ холестерол  $\geq 6$  mmol/L ( $\geq 230$  mg/dL) при детето или при негов член от семейството, или нивото на TC над 95-и перцентил по възраст и пол.
- преждевременна ИБС при пациента или членовете на семейството. „Преждевременна или

ранна ИБС“ означава ИБС преди 55-годишна възраст при мъжете и преди 60-годишна възраст при жени, роднини от първа степен, а при втора степен роднини съответните възрасти са 50 и 55.

- сухожилни ксантоми в пробанда или член на семейството.

- внезапна преждевременна сърдечна смърт при член на семейството [42, 30].

Създаването на родословно дърво е от съществено значение за оценка на вероятността от FH. В случаи на вероятна или дефинитивна FH се про-



вежда каскаден скрининг с помощта на измерване на LDL в семейството, като се изследват биологичните роднини от първа степен – родители, братя, сестри и деца. Може да се обмислят и второстепенните родственици – баби и дядовци, чичовци, лели и т.н. [43].

## КАСКАДЕН СКРИНИНГ

Каскадният скрининг е изключително подходящ, финансово приемлив метод за диагностициране на нови индивиди с FH [45]. Индекс-случаят може да бъде открит при профилактичен преглед или в болнична обстановка при вече изявено атеросклеротично усложнение – КАБ, МСБ, ПАБ [46, 47, 48]. Критериите на DLCN могат да бъдат използвани за установяване на клиничната диагноза [48, 49].

Друг важен аспект на скрининга, който може да бъде обсъждан, е провеждането му при деца със съмнение за HeFH – препоръчва се да се провежда от 5-годишна възраст, независимо от пола [50]. При последните се прилагат Simon Broome критерии – според тях нивата на LDL-C трябва да са 4 mmol/L (160 mg/dL) при деца с FH на възраст < 10 години [51]. По-ниски нива на LDL-C (3.5 mmol/L, или 130 mg/dL) могат да се търсят при деца, подложени на каскаден скрининг [52]. Изследването трябва да се извършва поне 2 пъти на 3 месеца, за да се потвърди диагнозата [20]. До момента в Европа единствено в Словения се провежда универсален скрининг на деца за хиперхолестеролемия от 5-годишна възраст [53].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редица епидемиологични проучвания през последните години в световен мащаб показват по-висока честота на фамилната хиперхолестеролемия в сравнение с други генетични заболявания. Въпреки това тя остава едно от най-недиагностицираните заболявания в кардиологията, респективно най-нелекуваните със засягане на различни съдови басейни и тежки последици, от една страна, с увеличаване на болестността, смъртността и инвалидизацията, а от друга – социално-икономически с нарастване на разходите за лечение на последствията от фенотипната изява на заболяването. Липсва осведоменост относно заболяването както от страна на пациентите, така и от страна на медицинските специалисти в различните сфери на здравеопазването, което е

особено осезаемо в България, която „прохожда“ по отношение на това заболяване.

---

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография

1. Паскалева И. Дислипидемии – клинична и генетична хетерогенност. В: Кардиология, том 2. Томов И. (п/р). София, изд. “Знание” ЕОД, 257-285.
2. Паскалева И. Вторични дислипидемии. Наука кардиология, 2001;(1),41-48.
3. Deepthi Vodhala, Melvyn Rubenfire, Robert D. Brook. Secondary Causes of Dyslipidemia. The American Journal of Cardiology. 2012;110(6),823-825.
4. Al-Tonsi AA, Abdel-Gayoum AA, Saad M. The secondary dyslipidemia and deranged serum phosphate concentration in thyroid disorders. Experimental and Molecular Pathology 2004;76(2),182-187.
5. Althaus BU, Staub J-J, Ryff-de Lèche A et al. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. Clinical Endocrinology. 1988;28(2),157-163.
6. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. Am J Physiol Renal Physiol. 2006;290(2),F262-F272.
7. Goldberg IJ. Diabetic Dyslipidemia: Causes and Consequences. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001;86(3),965-971.
8. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P et al. Diabetes Dyslipidemia. Diabetes Ther. 2016; 7(2): 203-219.
9. Henkin Y, Como J, Oberman A. Secondary Dyslipidemia. Inadvertent Effects of Drugs in Clinical Practice. JAMA, 1992;267(7):961-968.
10. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. Nutrients 2013, 5, 1544-1560.
11. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. The Canadian Journal of Cardiology [01 Apr 2000, 16(4):505-511].
12. Peter O. Kwiterovich, Jr. Recognition and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescent. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008;93(11), 4200-4209.
13. Jialal I. A practical approach to the laboratory diagnosis of dyslipidemia. Am J Clin Pathol. 1996;106(1):128-38.
14. World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia. Report of a second WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999.
15. Austin MA, Hutter CM, Zimern RL et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. Am J Epidemiol 2004;160:407-420.
16. Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001,2863-2913.
17. Barkas F, Elisaf M, Milionis H. Statins decrease the risk of stroke in individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis, 2015;243(1),60-64.
18. Huxley RR, Hawkins MH, Humphries SE et al. Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Risk of fatal stroke in patients with treated fa-

- miliar hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Stroke*. 2003;34:22-5.
19. Kroon AA, Ajubi N, van Asten WN et al. The prevalence of peripheral vascular disease in familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 1995;238:451-459.
  20. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-3490a.
  21. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014;171:309-325.
  22. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015;36:560-565.
  23. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146-2157.
  24. Do R, Stitzel NO, Won HH et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature* 2015;518:102-106.
  25. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34(2):154-6.
  26. Usifo E, Leigh SEA et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet*. 2012;76(5):387-401.
  27. Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 1993;104(1):1-18.
  28. Abifadel M, Varret M et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-6.
  29. Garcia CK, Wilund K, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*. 2001;292(5520):1394-8.
  30. Civeira F, Ros E, Jarauta E et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102:1187-1193.
  31. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis*. 2012;221:137-142.
  32. Civeira Fernando. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;173(1),55-68.
  33. Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Screening for Familial Hypercholesterolemia: a Model for Preventive Medicine. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(9):685-688.
  34. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;173:55-68.
  35. Marks et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168(1),1-14.
  36. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991;303:893-896.
  37. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis*. 1999;142:105-112.
  38. Suraya Abdul-Razak et al. Diagnostic performance of various familial hypercholesterolaemia diagnostic criteria compared to Dutch lipid clinic criteria in an Asian population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:264.
  39. Robinson JG. Management of Familial Hypercholesterolemia: A Review of the Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Spec Pharm*, 2013;19(2):139-149.
  40. Watts GF et al. Familial hypercholesterolaemia: A model of care for Australasia. *Atherosclerosis Supplements* 2011;12(2),221-263.
  41. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3956-3964.
  42. Bhatnagar D, Morgan J, Siddiq S et al. Outcome of case finding among relatives of patients with known heterozygous familial hypercholesterolaemia. *BMJ*. 2000; 321(7275): 1497.
  43. Henderson R, O'Kane M, McGilligan V et al. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci*. 23: 39.
  44. Marks D, Wonderling D et al. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *BMJ*. 2002;324(7349):1303. doi: 10.1136/bmj.324.7349.1303.
  45. Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia (FH). *PLoS Curr*. 2011;3: RRN1238.
  46. Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. *Atheroscler Suppl*. 2017;30:77-85.
  47. Joshua W. Knowles, Daniel J et al. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia in the United States: Public Health Impact and Challenges. Center for disease control and prevention, 2017.
  48. Minhas R, Humphries SE, Davies D et al. UK NICE Guideline on Identification and Management of FH (CG71). Internet. <http://www.nice.org.uk/CG071> (30 March 2013).
  49. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:S1-S8.
  50. Kwiterovich PO, Gidding SS. Universal screening of cholesterol in children. *Clin Cardiol* 2012;35:662-664.
  51. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 2007; 335:599.
  52. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S et al. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: data in more than 1000 children. *Circulation* 2003;107:1473-1478.
  53. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child* 2012;97:272-276.

## ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ ФАМИЛНАТА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

*Й. Младенова, К. Господинов, С. Тишева*

*Първа клиника по кардиология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“  
Медицински университет – Плевен*

## FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA – TREATMENT

*Y. Mladenova, K. Gospodinov, S. Tisheva*

*First Clinic of Cardiology, UMHAT “Dr. Georgi Stranski”  
Medical University – Pleven*

- Резюме.** Фамилната хиперхолестеролемия е най-често срещаното генетично заболяване в света. Причината е повишено серумно ниво на холестерола на липопротеините с ниска плътност (LDL-C), което води до изява на преждевременна форма на коронарна артериална болест (КАБ), исхемичен мозъчен инсулт и периферна артериална болест (ПАБ). Лечението включва приложение на статини в максимални дози за аторвастатин 80 mg или розувастатин 40 mg. При наличие на неоптимално понижаване на нивата на липидите или поява на нежелани рекации се препоръчва включване на нов клас медикаменти – PCSK9 инхибитори. Тяхното приложение постига понижаване нивата на LDL-C с приблизително 60%.
- Ключови думи:** фамилна хиперхолестеролемия, статини, PCSK9 инхибитори
- Адрес за кореспонденция:** Д-р Йоана Младенова, Първа клиника по кардиология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, бул. „Георги Кочев“ № 8 А, 5800 Плевен, тел.: 064/886-140, e-mail: yoanamladenova89@gmail.com

- Abstract.** Familial hypercholesterolemia (FH) is the most common genetic disease in the world. This is due to an elevated serum level of LDL-C leading to premature CAB, ischemic stroke, and PAD. Treatment includes administration of statins at maximum doses of Atorvastatin 80 mg or Rosuvastatin 40 mg. In the presence of a non-optimal decrease in lipid levels or the occurrence of unwanted recurrences, it is recommended to include a new class of medication – PCSK9 inhibitors. The application of the latter achieves a decrease in LDL-C levels by approximately 60%.
- Key words:** familial hypercholesterolemia, statins, PCSK9 inhibitors
- Address for correspondence:** Y. Mladenova, MD, First Clinic of Cardiology, UMHAT “Dr. Georgi Stranski”, 8 A Georgi Kochev Blv, Bg – 5800 Pleven, phone: 00359 64/886-140, e-mail: yoanamladenova89@gmail.com

Фамилната хиперхолестеролемия (FH) е най-разпространеното генетично заболяване в света. Свързано е по-често с дефекти в рецептора за липопротеините с ниска плътност (LDLR) върху повърхността на чернодробните клетки. Това води до покачване нивата на холестерола на липопротеините с ниска плътност (LDL-C) в кръвта и поява на ранни форми на съдови заболявания: исхемична болест на сърцето, мозъчносъдова и периферносъдова болест (ПАБ) [2, 3]. За осъществяване на контрол на заболяването е необходимо постигане на прицелни нива на плазмените липиди [1].

Препоръките относно нивото на LDL-C са:  
– деца – < 3.5 mmol/L (< 135 mg/dL)  
– възрастни < 2.5 mmol/L (< 100 mg/dL)  
– възрастни със ССЗ и захарен диабет < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL) [4].

Тези прицелни нива за LDL-C са еднакви както за хомозиготните, така и за хетерозиготните форми на FH. При хомозиготните форми и при деца, и при възрастни към момента обаче достигане на горесцитираните нива на LDL-C е трудно. Новите медикаменти за лечение на дислипидемии имат обещаващ ефект. Основната цел на терапията е

понижаването на нивото на LDL холестерола и намаляването на сърдечно-съдовата и общата смъртност, което е пропорционално на степента на редукция на LDL холестерола. Всяко понижаване на LDL-C с 1 mmol/l е свързано със съответно 22% намаление на сърдечно-съдовата смъртност и 12% редукция на общата смъртност за 5 години [5]. Всички нелекувани пациенти с FH над 40-годишна възраст трябва да се считат за лица с много висок сърдечно-съдов риск, тъй като те са били изложени на повишени нива на LDL-C след раждането си [6].

За възрастни пациенти с FH медикаментозното лечение включва:

- статини
- инхибитори на холестероловата абсорбция – езетимиб
- секвестранти на жлъчните киселини
- PCSK9 инхибитори.

При първата консултация трябва да се започне с максимална доза статин при възрастните, който може да е: аторвастатин 80 mg или розувастатин 40 mg, или питавастатин 4 mg. Симвастатин 80 mg не трябва да се използва, тъй като тази доза е свързана с повишен риск от миозит и рабдомиолиза. Препоръките на Европейското дружество по атеросклероза са за започване на лечение с максимално силна доза статин при възрастни с FH, тъй като:

- < 1/20 постигане на препоръчаните LDL-C нива;
- нужда от намаляване на LDL-C с поне 50%;
- мнозина получават дози статин, недостатъчни за постигане на LDL-C;
- много лекари не повишават дозата на статините въпреки неоптималната доза и липсата на адекватен ефект.

## СТАТИНИ

Статините са лекарството от първи избор поради огромни доказателства за статин-медирано намаляване на основните сърдечно-съдови заболявания.

Статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб чрез конкурентна инхибиция на хидрокси-метил-глутарил коензим А (HMG-CoA) редуктазната активност. Намалението на вътреклетъчната концентрация на холестерол предизвиква повишена експресия на LDLR по повърхността на хепатоцитите, в резултат на което се получава повишено захващане на LDL-C от кръвта и понижаване на плазмена концентрация на LDL-C и други апо-липопротеин В (ApoB) съдържащи липопротеини, включително богати на триглицериди (TG) частици. Степента на редукция на LDL-C е дозозависима и

варира между различните статини [7]. С най-добър ефект е аторвастатин 80 mg и розувастатин 40 mg. Недостатъчният отговор към статиново лечение в клинични проучвания (JUPITER) се дължи до известна степен на лош къмплайънс, но може да бъде обяснен и с генетична основа, включваща вариации в гените за холестеролов метаболизъм и статиново усвояване и метаболизъм в черния дроб [8, 9]. Направени са голям брой метаанализи с цел изследване на ефекта на статините сред по-големи популации и в подгрупи [10, 11, 12, 13]. В анализа на голяма база данни на Cholesterol Treatment Trialists (CTT) се съобщава за 10% пропорционална редукция на общата смъртност и 20% пропорционална редукция на случаите на смърт от коронарна артериална болест (КАБ) при всяко понижаване на LDL-C с 1.0 mmol/L (40 mg/dL). Рискът от големи коронарни инциденти намалява с 23%, а рискът от инсулт – със 17%, при всяко понижаване на LDL-C с 1 mmol/L (40 mg/dL) [4, 14, 15].

Въпреки че главният ефект на статините е понижаване на LDL-C, има вероятност за редица други потенциално важни ефекти (плейотропни ефекти на статините) [16, 17]. Потенциално значими за превенцията на ССЗ сред тези ефекти са противовъзпалителните и антиоксидантните ефекти на статиновото лечение. Въпреки своите положителни ефекти, статините имат и нежелани ефекти. Мускулните симптоми са най-често описваните клинично значими нежелани ефекти на статиновата терапия [18].

### Рабдомиолиза

Това е най-тежката форма на статин-индуцирана миопатия, характеризираща се със силни мускулни болки, мускулна некроза и миоглобинурия, която потенциално може да доведе до бъбречна недостатъчност и смърт. При рабдомиолизата нивата на креатинфосфокиназа (КФК) са повишени най-малко 10 пъти, често до 40 пъти над горната граница на нормата [19]. По-често описвана форма обаче е мускулната болка и чувствителност (миалгия) без покачване на КФК или големи функционални нарушения. В обсервационни проучвания съобщаваната честота варира между 10 и 15% [20]. Едно проучване със специфична насоченост към ефектите от статините върху мускулните симптоми дава ~5% честота на мускулните оплаквания [21]. Диагнозата се базира на клинични наблюдения и на това дали симптомите изчезват след спиране на статините и рецидивират след повторно включване. При пациенти с висок или много висок риск от ССЗ, трябва да се има предвид лечение с най-високата поносима доза статин, в комбинация с инхибитор на холестероловата абсорбция, а по възможност



трябва да се има предвид и пропротеин конвертин субтилизин-кексин 9 (PCSK9) инхибитор [22, 23]. Няколко проучвания са показали значителен LDL-C понижаващ ефект при алтерниращо приложение, например през ден или два пъти седмично на аторвастатин или розувастатин [24]. Комбинацията от статини и фибрати може да засили риска от миопатия [25].

### Чернодробна функция

По отношение на последната и влиянието ѝ от статини за клинично значимо покачване на аланин-аминотрансферазата (АЛАТ) се приема трикратно повишение спрямо горната граница на нормата в две отделни изследвания. Пациенти с леко начално повишение на АЛАТ, дължащо се на стеатоза, са проучени по време на статиново лечение и няма данни, че статините причиняват влошаване на чернодробната функция [26, 27].

### Статини и захарен диабет

Наблюдава се и минимално, клинично незначимо покачване на гликирания хемоглобин (HbA1C). Рискът обаче е по-голям при употреба на по-мощни статини във високи дози [28]. Рискът от диабет е по-висок в напреднала възраст и при наличие на други рискови фактори за диабет, като наднормено тегло или инсулинова резистентност [29]. В заключение, абсолютната редукция на риска от ССЗ при високорискови пациенти надхвърля възможните неблагоприятни ефекти от малкото повишение на честотата на диабета.

### Статини и бъбреци

Скорошен кохранов анализ не открива потвърждение за благоприятни ефекти върху бъбречната функция въз основа на проучвания, в които е изследван креатининов клирънс. Не се наблюдават и неблагоприятни ефекти [30]. Повишена честота на протеинурията се съобщава при всички статини, но е по-подробно анализирана при розувастатин, най-вероятно заради честата протеинурия, наблюдавана при по-висока доза (80 mg).

### ИНХИБИТОРИ НА ХОЛЕСТЕРОЛОВАТА АБСОРБЦИЯ – ЕЗЕТИМИБ

Първото липидопонижаващо лекарство, което инхибира интестиналното усвояване на хранителен и жлъчен холестерол, без да повлиява абсорбцията на мастноразтворими хранителни съставки, е езетимиб. Монотерапията с него понижава с 15-22% LDL-C при пациенти с хиперхолестеролемия. Комбинираната терапия с езетимиб и статин осигурява допълнителна редукция на нивата на LDL-C с 15-

20%. Редица проучвания, включително PRECISE-IVUS [31] и IMPROVE-IT, потвърждават очакванията, че езетимиб трябва да се използва като терапия от втора линия в съчетание със статини, когато терапевтичната цел не е постигната с максимално толерирана статинова доза или при пациенти с непоносимост към статини или с противопоказания към тях [32]. Езетимиб 10 mg дневно може да се приложи едновременно с всякаква доза от всеки статин. Не се съобщават големи неблагоприятни ефекти. Най-честите нежелани реакции са умерено покачване на чернодробните ензими и мускулни болки.

### PCSK9 ИНХИБИТОРИ

Това са нов клас медикаменти, които са насочени срещу протеин PCSK9, участващ в контрола на LDLR [33]. Терапевтичните стратегии са разработени главно чрез използване на моноклонални антитела, които понижават нивата на LDL-C с ~60%, независимо от наличието на фонова липидопонижаваща терапия. Механизмът на действие е свързан с понижаване на пазмените нива на PCSK9, чието отсъствие води до невъзможност за свързване на LDLR. Тъй като това взаимодействие води до вътреклетъчно разграждане на LDLR, по-ниските нива на циркулиращия PCSK9 имат за резултат по-висока експресия на LDLRs върху клетъчната повърхност и по този начин редукция на нивата на циркулиращия LDL-C [34]. Не се съобщава за съществени ефекти върху холестерола на липопротеините с висока плътност (HDL-C) или плазмените триглицериди [35]. Ефектът върху TG трябва да бъде препотвърден в популации с по-високи плазмени триглицеридни нива. Сред най-често съобщаваните нежелани ефекти от приложението на PCSK9 инхибиторите са сърбеж в мястото на инжектиране и грипopodobни оплаквания. В някои проучвания се описват неврокогнитивни ефекти. Тази находка налага допълнителни изследвания [36].

### ЕВРОПЕЙСКИ ПРЕПОРЪКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

В редица обсервационни проучвания е установено, че използването на статини също намалява коронарните събития при индивиди с FH [37]. Първа линия за лечение на FH е приложението на статини [38]. Освен това статиновата терапия при пациенти с FH, но без клинична изява, показва подобна преживяемост спрямо преживяемостта на пациенти без FH и без КАБ в общата популация [39, 40]. При липса на ефект от високодозовото лечение със статин се препоръчва комбинацията с езетимиб. Тази комбинация може да доведе до ре-



дукция на LDL-C с до 60% [41, 42]. При пациенти с FH и повишено ниво на TG към дозата на статина може да се добави фибрат – фенофибрат, като се постига адекватен ефект от взаимодействието лекарство-лекарство [43] и понижаване на LDL-C и TG [44]. Лица с много висок общ кардиоваскуларен риск, лица с HeFH (и някои с HoFH) на максимално толерирани дози терапия от първа и втора линия и/или на афереза, и които са с непоносимост към статини с персистиращи високи нива на LDL-C, са подходящи за употреба на PCSK9 инхибитори.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

FH е не само слабо диагностицирано, но и нелекувано заболяване. При започнато лечение често дозата на статините е неоптимална поради наличието на неправилно тълкувани както от страна на пациентите, така и от страна на медицинските специалисти нежелани ефекти. PCSK9 инхибиторите са нов клас медикаменти с изключително добър ефект в контрола на липидите и с редукция на нивата им до 60%.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография

1. Георгиев Б. Терапия на фамилната хиперхолестеролемия. Факти, противоречия, дебати в диагностиката и лечението на сърдечните и съдовите заболявания. Арбилис, 2016, 293-371.
2. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004;160:407-420.
3. Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-2913.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016;37(39): 2999-3058.
5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
6. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009;50(Suppl):S172-S177.
7. Weng TC, Yang YH, Lin SJ et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-151.
8. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J et al. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012;5:257-264.
9. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014;24:1057-1066.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010;376:1670-1681.
11. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*, 2015;385:1397-1405.
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 2012;380:581-590.
13. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1999;282:2340-2346.
14. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010;376:1670-1681.
15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016; 37(29): 2315-2381.
16. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*, 2004;109(23 Suppl 1):III-39-III-43.
17. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives. *Circulation J*, 2010;74:818-826.
18. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG et al. The high-density lipoprotein adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*, 2015;36:2446-2453.
19. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012-1022.
20. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-414.
21. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013;127:96-103.
22. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D et al. Anti PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2541-2548.
23. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:554-561.
24. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother* 2013;47:398-404.
25. Franssen R, Vergeer M, Stroes ES et al. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:89-94.
26. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287-1292.
27. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxic-

ity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;329:62-65.

28. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-2564.

29. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:148-152.

30. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD005019.

31. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on ESC/EAS 67 coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:495-507.

32. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. [IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (studie IMPROVE-IT)] *Vnitr Lek.* 2014 Dec;60(12):1095-101.

33. Abifadel M, Varret M, Rabès JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-156.

34. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273-293.

35. Druce I, Abujrad H, Oo TC. PCSK9 and triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *J Biomed Res.* 2015; 29(6): 429-436.

36. Zhang XL, Zhu L, Wei ZH et al. Comparative efficacy and safety of everolimus-eluting bioresorbable scaffold versus everoli-

mus-eluting metallic stents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:752-763.

37. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.

38. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP et al. Clinical update. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2013;34:962-971.

39. Repas TB, Tanner JR. Preventing early cardiovascular death in patients with familial hypercholesterolemia. *J Am Osteopath Assoc* 2014;114(2):99-108.

40. Mohrschlatt MF, Westendorp RG, Gevers Leuven JA et al. Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2004;172:329-3.

41. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):189-194.

42. Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D et al. Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6: 1023-1037.

43. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345-1361.

44. Robinson JG, Goldberg AC. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:S18-S29.

## МЕТАБОЛИТНА ТЕРАПИЯ ПРИ СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ: КРЕАТИН, Q<sub>10</sub> И D-РИБОЗА

*Ф. Езелдин, М. Владова, И. Петров*

*УМБАЛ Аджибадем Сити Клиник – София*

## METABOLIC THERAPY IN HEART FAILURE: CREATINE, Q<sub>10</sub> AND D-RIBOSE

*F. Ezeldin, M. Vladova, I. Petrov*

*University Hospital Acibadem City Clinic – Sofia*

- Резюме.** Въпреки че сърдечната недостатъчност остава водеща причина за смъртност, терапията, насочена към дискретните механизми, водещи до нея, е все още недостатъчно проучена. Метаболитната терапия, насочена към повлияване на митохондриалната функция, а оттам съответно на сърдечната недостатъчност, не е нова идея. В тази статия ще бъдат разгледани някои от най-обещаващите метаболитни агенти, влияещи на енергийните процеси на митохондриално ниво, както и конкретни проучвания върху тях. Специфично, ще бъдат обсъдени коензим Q<sub>10</sub>, D-рибоза, креатин и неговата буферизирана форма – креалкалин.
- Ключови думи:** креатин, Q<sub>10</sub>, D-рибоза, метаболитна терапия, митохондрии, сърдечна недостатъчност
- Адрес за кореспонденция:** Проф. д-р Иво Петров, УМБАЛ Аджибадем Сити Клиник, ул. "Околовръстен път" № 127, 1407 София, e-mail: petrovivo@hotmail.com

- Abstract.** Although heart failure remains one of the leading causes of death today, the therapy that targets the discrete mechanisms leading to it, still remains insufficiently researched. Metabolic therapy, aimed at influencing mitochondrial function, and from there heart failure, is not a groundbreaking idea. This article will focus on some of the most promising agents, known to affect energy processes at mitochondrial level, as well as recent studies in the field. Specifically, the text will discuss the effects of Q10, D-ribose, creatine and its buffered form kre-alkalyn.
- Key words:** creatine, Q<sub>10</sub>, D-ribose, metabolic therapy, mitochondria, heart failure
- Address of correspondence:** Prof. Ivo Petrov, MD, PhD, FESC, FACC, Acibadem City Clinic University Hospital, 127 Okolovrasten Pat St., Bg – 1407 Sofia, e-mail: petrovivo@hotmail.com

### ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечната недостатъчност е смятана за най-разпространената неинфекциозна епидемична болест в модерния свят, засягаща приблизително 1 до 2% от възрастното население. Някога сърдечната недостатъчност се е смятала за резултат от задръжка на сол и вода като следствие на нарушение на бъбречна перфузия. По-късно се разгръща хемодинамичната теория, която обяснява сърдечната дисфункция като комбинация от намален сърдечен дебит и увеличено следнатоварване. И двете концепции описват основни черти на СН, които са резултат от архитектурни промени на сърцето като

прогресивна хипертрофия, сърдечно уголемяване и увеличена глобулозност. В основата на тези промени лежат микроструктурни реорганизационни механизми, а в основата на патофизиологичния механизъм, водещ до тези промени, са оксидативният стрес и енергийният дефицит. Предполага се, че и за двата механизма съществен принос има митохондриалната дисфункция [2, 3].

Метаболитната терапия, насочена към повлияване на митохондриалната функция, а оттам съответно – на сърдечната недостатъчност, не е нова идея. Някои от най-обещаващите метаболитни агенти, влияещи на енергийните процеси на митохондриално ниво, както и някои проучвания върху

тях, ще бъдат разгледани в този труд. Конкретно, ще бъдат обсъдени: коензим  $Q_{10}$ , D-рибоза, креатин и неговата буферирана форма – креалкалин. Целта на настоящия обзор е да се систематизира и анализира част от наличната литература, свързана с метаболитната терапия при сърдечна недостатъчност. Темата е актуална и днес поради новото разбиране и метаболитната теория, наложила се в патофизиологията на сърдечната недостатъчност.

Въпреки всички налични терапии сърдечната недостатъчност остава с лоша прогноза. Световната здравна организация докладва, че в световен мащаб 29% от всички смъртни случаи имат връзка с една или друга форма на сърдечна недостатъчност. Съществуващите терапии, утвърдени в клиничните ръководства, са насочени към последствията, носят симптоматична и клинична полза, но не адресират напълно молекулярните абнормалности, които възникват в кардиомиоцитите и са първопричина за първичната сърдечна дисфункция (диастолна и систолна), водеща финално до сърдечна недостатъчност. Този недостатък е особено важен, имайки предвид, че повечето пациенти със СН са с жизнен дисфункционален миокард, при който подобрене или нормализиране на функцията все още е възможно.

### **МИТОХОНДРИИТЕ КАТО ТЕРАПЕВТИЧНА ЦЕЛ**

Смята се, че митохондриите са произлезли от древна синергия, в която нуклеирана клетка е погълната от аеробен прокариот. В тази ендосимбиотична връзка гостоприемникът еукариот постепенно се е превърнал в митохондрия, използвайки кислород, за да произвежда енергия. Митохондриите също така съдържат собствена дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) и транскрипционни и трансляционни механизми [4]. Митохондриите синтезират универсалната енергийна молекула аденозинтрифосфат (АТФ). Успяват да осъществят този процес чрез гликолиза, оксидативно фосфорилиране и електронен транспорт, съвместно с оксидиране на метаболити от цикъла на Кребс и разграждането на мастни киселини чрез бета-окисление. Митохондриалното ДНК се унаследява по майчина линия и се съдържа дори и в сперматозоидите, но не навлиза в яйцеклетката, тъй като по-голямото му съдържание е в опашката, която се губи в процеса на оплождане. Тези интрацелуларни органели претърпяват постоянно сливане и делене. Създават свързана мрежа с други органели, а функциите им се простират отвъд клетъчната мембрана, включително и в комуникацията между клетки, тъкани и органи [5]. Като се има предвид критичната им роля за организма, простираща се отвъд биоенергетиката, не е изненадващо, че множество

агенти са били изучавани и изпробвани с надежда да повлияят на митохондриалната функция.

Различни аденинови нуклеотиди са изследвани за техния потенциал да възстановят постисхемично нивата на миокарден АТФ, като аденозин, 5-амино-4 имидазол карбоксамид рибозид, инозин, аденин и D-рибоза. Не само прекурсори са били оценени, но също така и използването на инхибитори на разпадането на аденина за поддържането или ускореното запълване на енергийните нива, последващи исхемия. Повечето от тези субстрати и инхибитори показват минимално подобрене във възвръщането на АТФ и функционалността на миокарда. Въпреки това суплементацията с D-рибоза демонстрира огромни ползи. D-рибоза, естествено срещан в природата въглехидрат, многократно разкрива в множество проучвания с животни своята значителна полза, подобрявайки възстановяването на нивата на АТФ и диастолната функция, резултат от миокардна исхемия [6]. Известно е, че АТФ дава енергията за взаимодействието между цитозолния калций и саркоплазмения ретикулум. Занижените нива на АТФ могат да доведат до това калцият да остане фиксиран за тропонина за по-дълго време в диастола, което от своя страна води до състояние на диастолна дисфункция или намален камерен къмплайънс. Крайното запълване на нивата на АТФ, последващо исхемията, зависи от наличността на прекурсора фосфорибозилпирофосфат (ФРПФ). D-рибозата е показала, че ускорява този нуклеотиден синтез, като директно увеличава нивата на ФРПФ. Суплементирането на рибоза е уникално с това, че заобикаля ограничаващата ензимна стъпка в пентозофосфатния път, глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата, като по този начин директно увеличава нивата на ФРПФ, водейки до подобрен биосинтез на миокардни аденинови нуклеотиди. Този процес генерира АТФ молекули по-бързо, което носи ползи не само за клетъчния биоенергичен статус, но също и за функционалния аспект на клетката.

Въпреки че патофизиологията на СН е сложна, митохондриалната дисфункция изглежда важна цел за подобряване на сърдечната функция. Митохондриалните абнормалности включват нарушена митохондриална електронна транспортна активност, повишено образуване на хиперреактивни кислородни молекули, изместена и недостатъчна утилизация на метаболитни субстрати, аберантна митохондриална динамика и променена йонна хомеостаза [7]. Дисбалансът между енергийна нужда и продукция води до влошен миокарден къмплайънс, намален миокарден контрактилитет и дебит, които са показатели за сърдечна декомпенсация. Нужни са терапевтични стратегии, които да попречат на преминаването от адаптивна сърдечна хипертрофия към сърдечна недостатъчност [8].

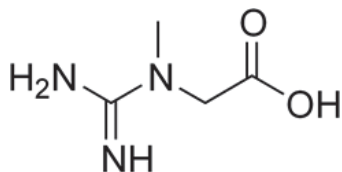






## ПОТЕНЦИАЛНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ АГЕНТИ

### Креатин и креалкалин



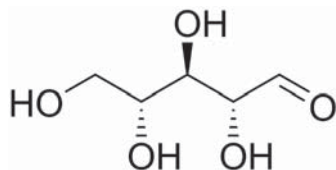
Креатинът се е превърнал в една от най-добре проучените и научно валидирани хранителни ергогенни до-

бавки за атлети. Допълнително, креатинът е оценен като потенциално терапевтично средство при различни медицински състояния [9]. Креатинът е вещество, синтезирано ендогенно, и е налично в диетата на хранещите се с месо. Съхранява се в мускулите, където съществува както в свободна, така и във фосфорилирана форма. Играе съществена роля в поддържането на високото съотношение между аденозинтрифосфат и аденозиндифосфат по време на съкращение [10]. От химична гледна точка, креатинът е небелтъчен азотен – вещество, което съдържа азот, но не е протеин [11].

Едновременното приложение на креатин и D-рибоза показва намаляването на апоптозата *in vitro* в ненеобратимо наранени исхемизирани кардиомиоцити [12].

Креалкалинът е алкалирана форма на креатина, която притежава по-голяма стабилност в кисела среда и съответно – по-голяма бионаличност [13].

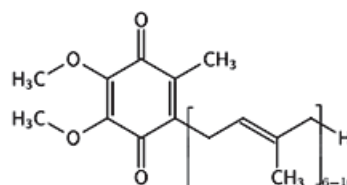
### D-рибоза



D-рибозата е широко срещан в природата монозахарид. Представлява захарната част на аденозинтрифосфата и

напоследък предизвиква интерес като метаболитен суплемент за сърцето. Главната хипотеза е, че при определени патологични сърдечни състояния (най-типично от които е исхемията), нуклеотиди (в частност ATP, ADP и AMP) се разпадат и се губят от сърцето. Съответно, възможността на сърцето да ресинтезира ATP е ограничена от недостатъчната доставка на D-рибоза, която е нужен компонент на адениновата нуклеотидна структура. В подкрепа на тази хипотеза са направени проучвания, които използват D-рибоза, за да увеличат толеранса на сърцето към миокардна исхемия [14].

### Коензим Q<sub>10</sub>



Коензим Q<sub>10</sub>, познат още като убихинон, е мощен антиоксидант [15]. Въпреки че е често срещан компонент на клетъчните мем-

брани, най-основната роля на коензим Q<sub>10</sub> е да улесни продукцията на аденозинтрифосфат в митохондриите, участвайки в редокс-реакциите на електронната транспортна верига. Q<sub>10</sub> увеличава бионаличността на азотен оксид, предотвратява левокамерната хипертрофия и намалява левокамерната фиброза, но също така би могъл да подобри левокамерната систолна функция и ендотелната функция, както и да намали атеросклерозата [16].

## ПРОУЧВАНИЯ, МЕТОДИ И РЕЗУЛТАТИ

През 1992, W. Plimil и съавт., провеждат проучване върху 20 мъже, за да установят ефекта на D-рибоза върху исхемията, провокирана от усилие, при пациенти с доказана ИБС. Пациентите, които са обект на изследването, преминават през стрес-тест на бягаща пътека за два поредни дни. Тези, при които има възпроизводимост на резултатите, са разделени на случаен принцип на група, получаваща рибоза, и плацебо-група. След 5 дни тестът е повторен. Групата, получавала рибоза (60 г дневно, разделена в 4 приема, за 3 дни), показва значително по-голямо време до достигане на ST-депресия от 1 mm, отколкото плацебо-групата. При пациенти с ИБС оралният прием на рибоза за 3 дни показва увеличен сърдечен толеранс към исхемия [17].

Пилотно проучване на M. Vaughan и сътр. изследва 11 пациенти клас II-IV по NYHA с клинични симптоми, нормална левокамерна систолна функция и ехокардиографски данни за диастолна дисфункция. Всеки от пациентите получава 5 г рибоза за 6 седмици. Извършва се ехокардиография, кардиопулмонално тестване и въпросник в началото, на 6-ата и 9-ата седмица. Резултатите показват подобрене в тъканния доплер (E') при 64% от пациентите. Пет от пациентите показват подобрене в E/E'. Въпреки малкия брой изследвани, проучването демонстрира ползи от D-рибоза. Авторите отбелязват нуждата от допълнителни проучвания [18].

Метаанализ на D. Fotino и съавт. (2012), изследващ ефектите на суплементирането на коензим (CoQ<sub>10</sub>) върху сърдечната недостатъчност, установява, че CoQ<sub>10</sub> би могъл да подобри фракцията на изтластване (ФИ) при пациенти с хронична СН

(XCH) [19]. И този труд, подобно на други, предлага да бъдат направени допълнителни проучвания с по-добър дизайн.

S. Sander и сътр. (2006) правят систематичен обзор на литературата върху рандомизираните проучвания за ефекта на  $Q_{10}$  върху СН между 1966 и 2005 г. Заклучват, че  $KoQ_{10}$  подобрява систолната функция при XCH, но оценката на ефективността може би се размива при едновременна употреба със стандартни терапии [20].

Клиничното проучване на S. Molyneux и сътр. (2008) търси връзка между плазмената концентрация на коензим  $Q_{10}$  и преживяемостта на пациенти с XCH. Изследвани са плазмени проби от 236 пациенти и са проследени за средно 2,69 години. Средната възраст на пациентите е 77 години. От проучването се установява, че намалената плазмена концентрация на  $KoQ_{10}$  в действителност е независим предиктор на смъртността при XCH [21].

M. Sobirin и съавт. (2019) изследват ефекта на коензим  $Q_{10}$  и действието му върху диастолната функция при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Проучването е едноцентрово, незаслепено и рандомизирано. Изследвани са пациенти над 45-годишна възраст със симптоми или признаци на СН клас II-III по NYHA, фракция на изтласкване на лявата камера (ФИЛК), равна или надвишаваща 50%, и доказателства за диастолна дисфункция. Проучването не обхваща пациенти с ФИЛК < 40%, хипертрофична или инфилтративна кардиомиопатия или хронична перикардна болест. Пациенти с хронично предсърдно мъждене, както и тези с хипотония и хипертония, също не са допуснати. 51 пациенти са включени в проучването, което е продължило 30 дни. Не са установени статистически значими разлики в измерените показатели между третиранията и плацебо-групата [22].

S. Fumagalli и сътр. (2011) провеждат рандомизирано, плацебо-контролирано, двойнозаслепено проучване, изследващо ефекта на  $Q_{10}$  и креатин при хроничната сърдечна недостатъчност. Хипотезата им е, че оралният прием на двете добавки би намалил митохондриалната дисфункция, която води до влошено физическо състояние. Изследвани са 67 пациенти в рамките на 2 месеца, като се установява, че оралният прием на двете добавки значително подобрява толеранса към физическо натоварване при пациенти от клас II-III и ЛК систолна дисфункция [23].

A. Caretti et al., 2010, проучват ефекта на D-рибозата и креатина върху апоптозата в исхемични кардиомиоцити. Тестват лабораторно хипотезата, че едновременната суплементация на креатин и D-рибоза защитава ненеобратимо увредените кар-

диомицити, намалявайки апоптозата. Използват се кардиомиоцити, изложени на исхемия за 24 часа, които впоследствие се ревитализират чрез суплементиране на двете вещества. Изследването им показва, че комбинацията на D-рибоза и креатин носи съществени ползи при исхемично индуцирана апоптоза, отколкото всяко от веществата самостоятелно [24]. През 2013 г. тестват хипотезата си *in vivo*, използвайки мишки, и установяват, че лечението с креатин и D-рибоза ефективно намалява смъртта на кардиомиоцитите в лявата камера и хипертрофията на дясната камера при животни, изложени на хронична хипоксия [25].

A. Стоименова и съавт. (2011) разглеждат действието на коензим  $Q_{10}$  върху биоенергетиката при сърдечна недостатъчност въз основа на преглед на публикациите, подкрепящи суплементацията на болни със сърдечна недостатъчност. Те стигат до извода, че суплементацията с коензим  $Q_{10}$ , в допълнение към конвенционалната терапия, значително намалява хоспитализацията и редуцира честотата на сериозните усложнения при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност [1].

Към момента медицинският център към Канзаския университет провежда клинично рандомизирано проучване, в чиято основа стоят  $KoQ_{10}$  и D-рибоза. В проучването вземат участие 250 души. Двойнозаслепеното им проучване цели да се установи как двата отделни препарата, както и комбинацията им, влияят върху пациенти със сърдечна недостатъчност и със запазена фракция на изтласкване. В първото рамо има две плацебо-групи. Първата приема 300 mg капсули, разделени в два приема, докато другата приема 15 g пудра веднъж дневно. В останалите активни 3 рамена е използван същият протокол и модел на дозиране, но с активни агенти и в различни комбинации. При първичните мерки за оценка пациентите ще оценят симптомите си, използвайки въпросник – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, с 24 въпроса.

Вторичните показатели за оценка са:

1. на жизнеността чрез въпросник и скала;
2. на левокамерна диастолна функция; промените ще се измерят чрез ехокардиография;
3. на промяна в 6-минутен тест с ходене;
4. на промяна в B-натриуретичния пептид (BNP);
5. на промяна в съотношението на лактата и аденозинтрифосфата.

Участниците са от двата пола и на възраст поне 50 години. Критериите за включване са:

1. Да са диагностицирани със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване в рамките 6-месечен период.
2. Клас по NYHA II-III.

3. Да имат левокамерна фракция на изтласкване поне 50%, документирана с ехокардиограма.

4. Да притежават телефон или надежден контакт.

5. Да притежават собствен транспорт до мястото на проучването.

Критериите за изключване са:

1. Остър коронарен синдром през последните 12 седмици.

2. Сигнификантна сърдечна клапна болест.

3. Тежка сърдечна фиброза (ниво на галектин-3 над 26 ng/ml).

4. Констриктивен перикардит.

5. Пулмонална фиброза.

6. Вродена сърдечна болест.

7. Хипертрофична или инфилтративна кардиомиопатия.

8. Сърдечен трансплант.

9. Интракардиално левокамерно асистиращо устройство.

10. Сърдечна недостатъчност, свързана с приемане в болница или посещение на спешно отделение през последните 30 дни.

11. Скорозна перкутанна коронарна интервенция.

12. Сигнификантна ренална или чернодробна дисфункция.

13. Тежка когнитивна увреда.

14. Консумация на каквито и да е КоQ<sub>10</sub> или D-рибоза суплемементи. Проучването се очаква да приключи през март 2021.

На базата на цитираните научни данни преди година Сърдечно-съдовият център на Acibadem City Clinic иницира едноцентрово нерандомизирано проучване при пациенти с влошена ФИ (под 40%), целящо да установи ефекта на пероралната комбинация от КоQ<sub>10</sub>, D-рибоза и креалкалин (буферизиран креатин). Изследването е насочено към пациенти с исхемична и неисхемична кардиомиопатия, при които е регистрирана СН с потисната и междинна ФИ. Избраната дневна доза е 4 г креатин + 4 г рибоза + 600 mg КоQ<sub>10</sub> + 2 mg вит. Е, като съставките са събрани в комбинирани капсули. Дневната доза е разделена на 3 приема. Участниците са 34 със средна възраст от 54,95 години. От тях 26 са мъже и 8 – жени. Избраните пациенти са с умерено (40-49%) и силно (< 40%) потисната помпена функция на лявата сърдечна камера. След първия месец се установи средно относително покачване на ФИЛК с 32.4%, абсолютно покачване на помпената функция на ЛК със средно 8-10%, както и обективно подобряване на качеството на живот, базирано на въпросника Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Проучването продължава с обнадеждаващи резултати и предстои обявяването на 6-месечните резултати.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проучванията до момента върху D-рибоза, креатин и Q<sub>10</sub> при пациенти със сърдечна недостатъчност показват положителен потенциал, но изследваните групи са сравнително малки, а измерените показатели са несъпоставими. Някои проучвания подчертават установения синергизъм между тези метаболити. Нужни са по-мощни клинични проучвания, за да бъде установен пълният клиничен капацитет на тези вещества. Въпреки доказаните въздействия на отделните компоненти и специфични комбинации между някои от тях, допълнителни проучвания биха допринесли за благоприятно развитие в сферата на лечението на сърдечната недостатъчност.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография

1. Стоименова А и съавт. Коензим Q<sub>10</sub> за пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Сърдечно-съдови заболявания, 2011,42(1):23-30.
2. von Hardenberg A, Maack C. Mitochondrial therapies in heart failure. Heart Failure. Springer, Cham, 2016. 491-514.
3. Edit T, Frantz S. Pathophysiology of heart failure. Comprehensive Physiology, 2011, 6(1): 187-214.
4. Lane N. Energetics and genetics across the prokaryote-eukaryote divide. Biol Direct, 2011 Jun 30, 6:35.
5. Gonzalez MJ et al. Mitochondrial correction: a new therapeutic paradigm for cancer and degenerative diseases. J Orthomol Med, 2018;33(4):1-20.
6. Shecterle, LM, Kathleen RT, St Cyr JA. Potential clinical benefits of D-ribose in ischemic cardiovascular disease. Cureus, 2018, 10(3):e2291.
7. Brown DA, et al. Expert consensus document: mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. Nature Reviews Cardiology, 2017, 14(4):238.
8. Rosca MG, Tandler B, Hoppel CL. Mitochondria in cardiac hypertrophy and heart failure. Int J Mol Cell Med, 2013, 55:31-41.
9. Buford, TW, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. J Int Soc Sports Nutr, 2007; 4 (1): 6.
10. Greenhaff P. The nutritional biochemistry of creatine. J Nutr Biochem, 1997, 8(11):610-618.
11. Brunzel, N. Renal function: Nonprotein nitrogen compounds, function tests, and renal disease. Clinical Chemistry, 2003:373-399.
12. Caretti A, et al. Supplementation of creatine and ribose prevents apoptosis in ischemic cardiomyocytes. Cellular Physiology and Biochemistry 2010, 26(6):831-838.
13. Golini Jf. The effect of an alkaline buffered creatine (Kre-Alkalyn®), on cell membrane behavior, protein synthesis, and cisplatin-mediated cellular toxicity. Integr Mol Med, 2015, 2(3): 214-218.
14. Pauly DF, Pepine CJ. D-Ribose as a supplement for cardiac energy metabolism. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2000;5(4): 249-258.
15. Bentinger M, Kerstin B, Gustav D. The antioxidant role of coenzyme Q. Mitochondrion, 2007, 7: S41-S50.

16. Sharma A, et al. Coenzyme Q10 and heart failure: a state-of-the-art review. *Circulation: Heart Failure*, 2016, 9(4): e002639.
17. Pliml W, et al. Effects of ribose on exercise-induced ischaemia in stable coronary artery disease. *Lancet*, 1992, 340(8818): 507-510.
18. Bayram, M, St. Cyr JA, Abraham WT. D-ribose aids heart failure patients with preserved ejection fraction and diastolic dysfunction: a pilot study. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2015, 9(3): 56-65.
19. Fotino D, Thompson-Paul AM, Bazzano L. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97(2): 268-275.
20. Sander S, et al. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 2006, 12(6): 464-472.
21. Molyneux S, et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(18): 1435-1441.
22. Sobirin MA, et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation on diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Drug Discov Ther*, 2019; 13(1): 38-46.
23. Fumagalli S, et al. Coenzyme Q10 terclatrate and creatine in chronic heart failure: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Cardiol*, 2011, 34(4): 211-217.
24. Caretti A, et al. Supplementation of creatine and ribose prevents apoptosis in ischemic cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 26(6):831-838.
25. Caretti A, et al. Supplementation of creatine and ribose prevents apoptosis and right ventricle hypertrophy in hypoxic hearts. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(39): 6873-6879.

## МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ, КОРЕКЦИЯ НА РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ И ДИАГНОСТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЛИЦА БЕЗ ИЗВЕСТНО АТЕРОСКЛЕРОТИЧНО СЪРДЕЧНО-СЪДОВО ЗАБОЛЯВАНЕ ЕДНА ГОДИНА СЛЕД ИЗСЛЕДВАНЕ НА КОРОНАРЕН АРТЕРИАЛЕН КАЛЦИЕВ СКОР

*А. Ангелов*

*Първа кардиологична клиника, МБАЛ „Св. Марина”, Медицински университет – Варна*

## MEDICATION TREATMENT, RISK FACTOR MODIFICATION AND DIAGNOSTIC MANAGEMENT IN PATIENTS WITHOUT KNOWN ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE ONE YEAR AFTER CORONARY ARTERY CALCIUM SCREENING

*A. Angelov*

*Cardiology Clinic I, MHAT “Sv. Marina”, Medical University – Varna*

### Резюме.

Коронарният артериален калциев скор (КАКС) е мощен предиктор за бъдещи сърдечно-съдови (СС) събития, превъзхождащ оценката на риска с традиционните рискови фактори (РФ). Лицата с висок КАКС  $\geq 100$  се рекласифицират в категорията висок СС риск и са кандидати за интензивно превантивно лечение. Налице е повишен интерес как определянето на КАКС повлиява модификацията на РФ и диагностичния подход при лица без известно атеросклеротично СС заболяване в средносрочен план. **Цел:** Да се установи каква е промяната в медикаментозното лечение, корекцията на РФ и диагностичното поведение една година след определянето на КАКС при лица без известно СС заболяване. **Материал и методи:** При 174 безсимптомни лица на средна възраст  $59,8 \pm 7,3$  год., без известно атеросклеротично СС заболяване, е проведен скрининг за наличие на субклинична коронарна атеросклероза чрез определяне на КАКС. Липса на коронарен артериален калций (КАК) се дефинира при КАКС = 0. Наличие на КАК се дефинира при КАКС > 0. В зависимост от стойността на КАКС изследваните лица се класифицират в една от следните категории: КАКС = 0, КАКС 1-99 и КАКС  $\geq 100$ . Участниците са проследени относно настъпили СС събития, проведени изследвания, медикаментозно лечение и модификация на РФ. **Резултати:** При 73 (42%) от изследваните лица липсват данни за субклинична атеросклероза (КАКС = 0), а при останалите 101 (58%) е намерен КАК (КАКС > 0). При 65 (37,4%) лица е установен КАКС 1-99, а при 36 (20,7%) съответно КАКС  $\geq 100$ . Участниците са проследени средно  $14,8 \pm 8,2$  месеца след определянето на КАКС. След изследването при болните с КАКС > 0 значимо по-често е препоръчано лечение с липидопонижаващи медикаменти (ЛПМ) (72,3% спрямо 35,6%,  $p < 0,001$ ) и Аспирин (52,5% спрямо 28,8%,  $p < 0,01$ ) в сравнение с тези с КАКС = 0. Наличието на КАК се асоциира с по-висока честота на проведени инвазивна коронарна ангиография (8,9% спрямо 1,4%,  $p < 0,05$ ), неинвазивни тестове (30,7% спрямо 15,7%,  $p < 0,05$ ) и по-висок среден брой изследвания на липидните показатели/пациент ( $1,9 \pm 1,1$  спрямо  $1,5 \pm 0,8$ ,  $p < 0,05$ ) през периода на проследяване. Повече от една година след определянето на КАКС лицата с повишен СС риск (КАКС > 0) по-често провеждат лечение с ЛПМ (52,5% спрямо 31,4%,  $p < 0,01$ ) и с Аспирин (55,4% спрямо 32,9%,  $p < 0,01$ ). При всички участници се наблюдава благоприятна динамика в немедикаментозната корекция на РФ за атеросклеротично СС заболяване, която не зависи от стойността на КАКС. **Заключение:** При лица без известно атеросклеротично СС заболяване определянето на КАКС позволява провеждането на по-индивидуализирана първична превенция. Наличието на КАК е предиктор за повишена употреба на ЛПМ и Аспирин веднага след изследването, както и повече от една година по-късно. Променя се и диагностичното поведение – при пациентите с повишен СС риск по-често се прилагат неинвазивни и инвазивни тестове. Скринингът за КАКС може да въздейства мотивиращо на пациентите относно придържането към медикаментозното лечение и модификацията на РФ.

### Ключови думи:

коронарен артериален калциев скор, първична превенция

### Адрес

за кореспонденция:

Доц. д-р Атанас Ангелов, дм, Първа кардиологична клиника, МБАЛ „Св. Марина”, бул. „Хр. Смирненски” 1, 9010 Варна, тел.: 052 978307, e-mail: angelov\_atanas@abv.bg



**Abstract.**

Coronary artery calcium score (CACS) is a strong predictor for cardiovascular events providing incremental prognostic value over traditional risk markers. Persons with CACS > 100 are at high risk and are candidates for more intensive preventive treatment. There is a growing interest for the impact of CACS screening on the subsequent risk factor (RF) modification and downstream testing among subjects without known atherosclerotic cardiovascular disease (CVD). **Objective:** To examine the effect of CACS screening with the subsequent RF modification, drug usage and downstream testing in individuals without known atherosclerotic CVD. **Methods:** A consecutive sample of 174 subjects (mean age  $59.8 \pm 7.3$  y.) was screened for CVD risk factors using Framingham Risk Score and CACS. According to the CACS results the patients were classified into one of the following categories: CACS = 0 (absence of coronary calcium), CACS 1-99 and CACS  $\geq 100$ . Follow up of the patients was done. Cardiovascular events, medical testing, drug usage, and life style changes were evaluated. **Results:** Among the study subjects, CACS = 0 was found in 73 (42%) patients. The overall prevalence of CACS 1-99 and CACS  $\geq 100$  was 37.4% and 20.7%, respectively. The mean follow up period was  $14.8 \pm 8.2$  months after the CACS screening. Immediately after CACS testing the individuals with CACS > 0 received more often lipid-lowering drugs (LLD) (CACS > 0 vs CACS = 0: 72.3% vs. 35.6%,  $p < 0,001$ ) and aspirin (CACS > 0 vs. CACS = 0: 52.5% vs. 28.8%,  $p < 0,01$ ). Presence of coronary calcium was associated with an increased frequency of invasive coronary angiography (CACS > 0 vs. CACS = 0: 8.9% vs 1.4%,  $p < 0,05$ ); noninvasive tests (CACS > 0 vs. CACS = 0: 30.7% vs. 15.7%,  $p < 0,05$ ) and higher number of lipid tests per patient (CACS > 0 vs. CACS = 0:  $1.9 \pm 1.1$  vs.  $1.5 \pm 0.8$ ,  $p < 0,05$ ) during the follow up period. More than one year after the CACS screening the CACS > 0 group was more likely to use LLD (52,5% vs. 31,4%,  $p < 0,01$ ) and aspirin (55,4% vs. 32,9%,  $p < 0,01$ ). Favorable trend in the life style and RF modification was observed in all study subjects regardless of the baseline CACS. **Conclusion:** Imaging of subclinical atherosclerosis using CACS testing makes it possible to tailor more exactly the preventive drug therapy among individuals without known CVD. Identification of coronary calcium leads to shifts in clinical management over time – less tests and medications for low-risk subjects and aggressive drug therapy and more often medical testing for high-risk patients. CACS screening may motivate patients for lifestyle changes and improves adherence to preventive drug therapy.

**Key words:**

coronary artery calcium score, primary prevention

**Address**

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

**for correspondence:**

tel.: 00359 52978307, e-mail: angelov\_atanas@abv.bg

Определянето на коронарния артериален калциев скор (КАКС) е с утвърдена позиция за установяване наличието на субклинична коронарна атеросклероза и съответно последваща рекласификация на риска при безсимптомни лица. Наличието на коронарен артериален калций (КАК) при безсимптомни е мощен предиктор за бъдещи сърдечно-съдови (СС) събития, докато липсата на КАК (КАКС = 0) се асоциира с много добра прогноза в кратко- до средносрочен план. Наблюдаваната честота на големи СС събития при лица с КАКС = 0 е под 1% на година [4, 8, 19, 25]. Според метанализа на Sarwar и сътр. (13 клинични проучвания с над 71 000 безсимптомни лица) при 41% от изследваните се установява липса на КАК. При проследване от средно 51 месеца СС събития са регистрирани при само 0,47% от лицата в групата с КАКС = 0 и съответно при 4,14% от тези с КАКС > 0 ( $p < 0,001$ ) [25]. В повечето от тези по-ранни проучвания периодът на проследяване е около 5 години и доскоро не бе известно каква е прогностичната стойност на КАКС за по-дълъг период от време [4, 8, 25]. Според наскоро публикувани данни от две големи студии липсата на КАК (КАКС = 0) се асоциира с отлична прогноза и за по-дълъг период, достигащ 15 год. [19, 31]. В същото време дори и леко повишените стойности на КАКС

1-99 се асоциират с по-висок риск за СС събитие в средносрочен план. Лицата с висок КАКС  $\geq 100$  се рекласифицират в категорията висок СС риск и са кандидати за интензивно превантивно лечение. Коронарният артериален калциев скор е най-препоръчваният модификатор на риска при безсимптомни лица с интермедиерен СС риск [1, 8, 22]. Много автори считат, че вече са се натрупали достатъчно доказателства за наличието на много нисък СС риск при лицата с КАКС = 0 и това е основание да се обсъжда редукция в медикаментозната терапия и да се заложи повече на нефармакологичните интервенции. Според анализите с най-голям брой участници между 40 и 45% от безсимптомните лица, провели скрининг за КАК, са с КАКС = 0 [4, 25]. Този огромен брой пациенти са кандидати за по-малко агресивна медикаментозна терапия, като може да се акцентира в посока на промяна на начина на живот към по-здравословен [4, 12, 25]. Спестените разходи от свръхмедикация и диагностика могат рационално да се пренасочат към високорисковата категория с висок КАКС [12, 25].

След натрупването на категорични данни за високата предиктивна стойност на КАКС интересът на редица автори се насочи в посока – как резултатът от КАКС теста повлиява придържането към преван-

тивното медикаментозно лечение, модификацията на рисковите фактори (РФ) и диагностичното поведение при скринираните лица [21, 23, 24, 26, 29].

Целта на изследването е да се установи каква е промяната в медикаментозното лечение, корекцията на РФ и диагностичното поведение при лица без известно атеросклеротично СС заболяване една година след определянето на КАКС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

При 174 безсимптомни лица на средна възраст  $59,8 \pm 7,3$  год., без известно атеросклеротично СС заболяване, е проведен скрининг за наличие на субклинична коронарна атеросклероза чрез определяне на КАКС. При всеки от участниците е определен 10-годишният риск за поява на исхемична болест на сърцето с прилагането на Framingham Risk Score (FRS). Компютърнотомографското (КТ) изследване е проведено с компютърен томограф Siemens Somatom Definition (Dual Source 2 x 64) със следните технически характеристики: ротационно време 330 ms; ефективна изходяща мощност на източниците 350 mA; колимация 2 x 64 x 0,6 mm и волтаж на източниците 120 kV (100 kV при индекс на телесната маса  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>). Обхватът на скениране е от трахелната бифуркация до максимално 2 cm под сърдечния връх. Получените срезове са с дебелина 3 mm. Наличие на коронарен артериален калций се дефинира при зона с плътност  $> 130$  hounsfield units (HU). Определя се площта (mm<sup>2</sup>) на лезията с плътност над описания праг от 130 HU. Калциевият скор за конкретната лезия се получава от произведението на площта на лезията (mm<sup>2</sup>) и фактора на Agatston. Автоматично получената чрез софтуера

количествена оценка на КАК на всяка коронарна артерия се сумира за получаване на тоталния КАКС. Липса на КАК се дефинира при КАКС = 0. Наличие на КАК се дефинира при КАКС  $> 0$ . В зависимост от стойността на КАКС изследваните лица се класифицират в една от следните категории: КАКС = 0, КАКС 1-99 и КАКС  $\geq 100$ .

Най-малко 6 месеца след провеждане на КТ изследването на сърцето всички изследвани лица са проследени относно СС събития, проведени изследвания, медикаментозно лечение и модификация на РФ. Участниците са интервюирани за: настъпили СС събития (нефатален миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, коронарна реваскуларизация, хоспитализация за СС събитие или смърт); проведена инвазивна коронарна ангиография (ИКА); проведени неинвазивни тестове (ЕКГ стрес-тест, ехокардиография, холтер-ЕКГ) и изследване на липиден профил; прием на липидопонижаващи медикаменти (ЛПМ) и Аспирин; тютюнопушене; промяна в хранителните навици (здравословен начин на хранене) и промяна в двигателния режим. Измерено е телесното тегло и е отчетено наличието на промяна в сравнение с изходното тегло при включване в проучването.

## РЕЗУЛТАТИ

Демографската и рисковата характеристика на изследваните лица са представени в таблица 1.

Липса на КАК (КАКС = 0) се установява при 73 (42%) от изследваните лица, а при останалите 101 (58%) е намерен КАКС  $> 0$ . При 65 (37,4%) участници е установен КАКС 1-99. Високи стойности на КАКС  $\geq 100$  са констатирани при 36 (20,7%) болни.

Таблица 1. Демографска и рискова характеристика на изследваните лица (ИБС – исхемична болест на сърцето)

	N = 174
<b>Средна възраст (години)</b>	59,8 $\pm$ 7,3
<b>Пол (мъже/жени) (%)</b>	50,6/49,4
<b>Рискови фактори (%)</b>	
Артериална хипертония	94,8
Настоящ/бивш пушач	52,9
Дислипидемия	81
Захарен диабет	14,9
Предиабет	17,8
Фамилна анамнеза за ранна ИБС	16,7
<b>Индекс на телесната маса (ИТМ) (%)</b>	
ИТМ $\leq 25$ kg/m <sup>2</sup>	13,2
25 kg/m <sup>2</sup> < ИТМ < 30 kg/m <sup>2</sup>	43,7
ИТМ $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	43,1
<b>10-годишен риск за изява на ИБС (FRS) (%)</b>	
Нисък	27,6
Интермедиерен	67,2
Висок	5,2
<b>Медикаментозно лечение (%)</b>	
Липидопонижаващи медикаменти	20,6
Аспирин	27

Срокът на проследяване е средно  $14,8 \pm 8,2$  (6-37) месеца след КТ изследването.

Веднага след определянето на КАКС нараства броят на лицата, при които е препоръчан прием на ЛПМ и Аспирин. При пациентите с данни за субклинична коронарна атеросклероза (КАКС > 0) значимо по-често е препоръчано лечение с ЛПМ и Аспирин в сравнение с тези с КАКС = 0. При лицата с най-висок СС риск (КАКС  $\geq 100$ ) честотата на назначеното превантивно медикаментозно лечение е най-висока – фиг. 1.

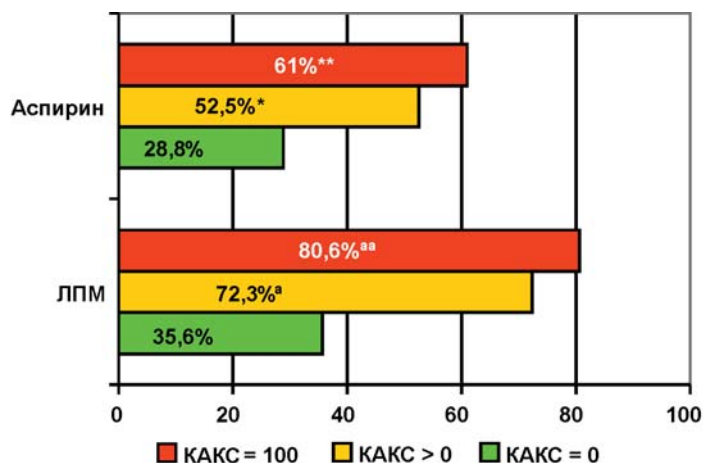
През периода на проследяване поради реализиран мозъчен инсулт са починали трима болни (1,72%). Всички те са с КАКС = 0, но при двама от тях след включване в проучването е регистрирано предсърдно мъждене. По отношение на настъпването на комбинираната крайна точка (летален изход, ИКА и несвързани с провеждането на ИКА хоспитализации за СС събитие) се установява тенденция за по-висока честота на събития при лицата с КАКС > 0 в сравнение с тези с КАКС = 0 (18,8% спрямо 11%, NS). Участниците с КАКС > 0 и особено тези с КАКС  $\geq 100$  имат сигнификантно

по-висока честота на проведена ИКА в периода на проследяване – фиг. 2.

По отношение на неинвазивните тестове също се наблюдава по-висока честота на приложението им при лицата с КАКС > 0. В сравнение с лицата с КАКС = 0 при тях по-често е изследван поне еднократно липидният профил (72,3% спрямо 67,1%, NS). Средният брой изследвания на липидните показатели на пациент за периода на проследяване е значимо по-висок при лицата с КАКС > 0 в сравнение с тези с КАКС = 0 ( $1,9 \pm 1,1$  спрямо  $1,5 \pm 0,8$ ,  $p < 0,05$ ).

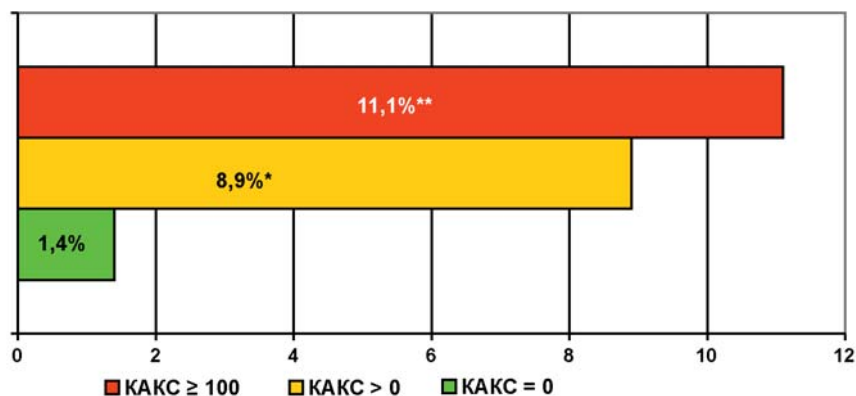
По отношение на най-използваните в кардиологията неинвазивни тестове (ЕКГ стрес-тест и/или ехокардиография, и/или холтер-ЕКГ) се установява по-честото им приложение при пациентите с КАКС > 0 в сравнение с лицата с КАКС = 0 (30,7% спрямо 15,7%,  $p < 0,05$ ). Разгледано за всеки един от тези тестове поотделно, установената зависимост е най-изразена за ехокардиографското изследване (24,8% спрямо 11,4%,  $p < 0,05$ ).

Повече от година след определянето на КАКС лицата с висок СС риск (КАКС > 0) по-често продължават да приемат Аспирин и ЛПМ – фиг. 3.



Аспирин: \* $p < 0,01$  КАКС = 0 спрямо КАКС > 0; \*\* $p < 0,01$  КАКС = 0 спрямо КАКС  $\geq 100$ ; ЛПМ: <sup>a</sup> $p < 0,001$  КАКС = 0 спрямо КАКС > 0; <sup>aa</sup> $p < 0,001$  КАКС = 0 спрямо КАКС  $\geq 100$

Фиг. 1. Препоръчано лечение с ЛПМ и Аспирин веднага след определянето на КАКС в зависимост от наличието или липсата на КАК



\* $p < 0,05$  КАКС = 0 спрямо КАКС > 0; \*\* $p < 0,05$  КАКС = 0 спрямо КАКС  $\geq 100$

Фиг. 2. Честота на проведена ИКА в периода на проследяване в зависимост от наличието или липсата на КАК

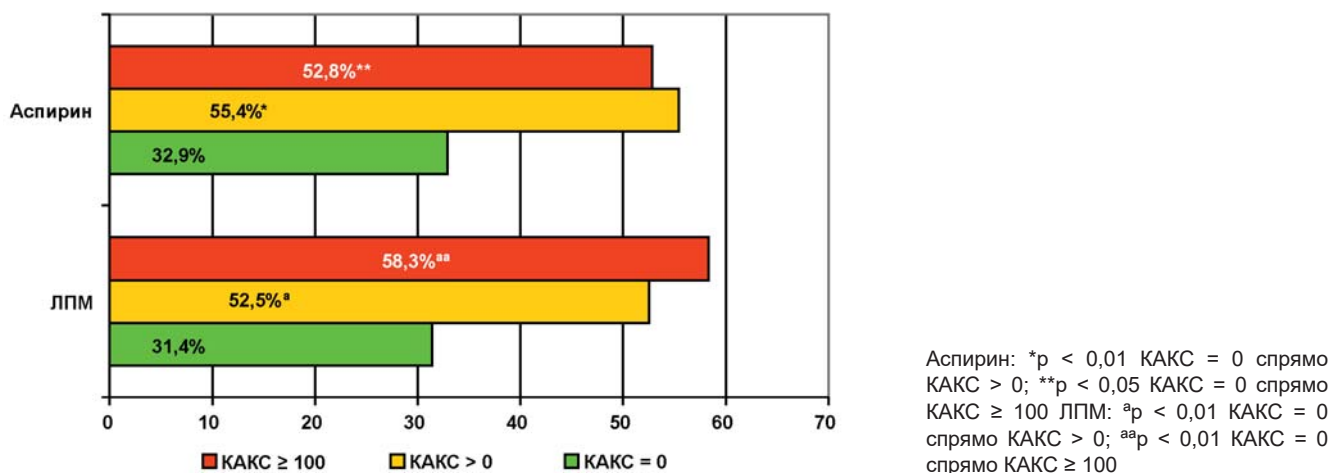
При всички участници се наблюдава благоприятна динамика, независеща от стойността на КАКС, в немедикаментозната корекция на РФ за коронарна болест. Това е най-изразено за показателите промяна в начина хранене и редукция на телесното тегло – фиг. 4.

## ОБСЪЖДАНЕ

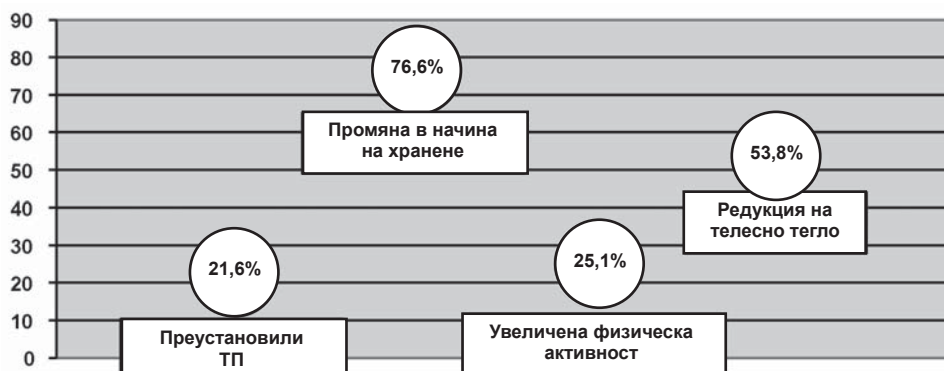
Средната възраст на изследваните от нас лица е подобна на тази на участниците в големите проучвания (вкл. проучването MESA), изследващи предиктивната стойност на КАКС при безсимптомни лица [4, 8, 9, 17]. Над 2/3 от участниците са с умерен СС риск и съответно отговарят на показанията за изследване на КАКС според настоящите европейски и американски препоръки за кардиоваскуларна превенция [1, 22]. Липса на КАК е констатирана при 42% от изследваните лица, което е сходно с резултатите в големите проучвания на Vlaĥa и сътр. (45%) и Budoff и сътр. (44%) [4, 6]. В някои студии честотата на КАКС = 0 е по-ниска, но за разлика от нашето изследване преобладават участниците от мъжки пол [11, 17].

## Сърдечно-съдови събития

При участниците с КАКС > 0 се установява по-висока честотата на СС събития през периода на проследяване. Много автори отбелязват подобна зависимост в различни по мащаб проучвания. Метаанализът на Sarwar и сътр. включва 13 студии със 71 595 безсимптомни лица [25]. Дефиницията за СС събитие е различна в отделните проучвания, но в повечето случаи общата крайна точка включва смърт, миокарден инфаркт и реваскуларизация [2, 6, 8, 17, 28]. Средният срок на проследяване е 51 месеца [25]. Поради краткия срок на проследяване в нашето изследване (средно 14,8 месеца) и относително малкия брой участници регистрираните СС събития – като смърт и нефатален миокарден инфаркт – са много малко. По тези причини на нашето проучване му липсва достатъчно мощност да търси и докаже зависимост между стойностите на КАКС и настъпването на фатални и нефатални СС събития. Летален изход е наблюдаван при трима от всички проследени. Причината за смъртта е исхемичен мозъчен инсулт. Всички те са били с КАКС = 0, но при двама от тях е било регистрирано предсърдно



Фиг. 3. Лечение с ЛПМ и Аспирин в периода на проследяване в зависимост от наличието или липсата на КАК



Фиг. 4. Немедикаментозната корекция на РФ в периода на проследяване (ТП – тютюнопушене)



мъждене. Няма регистриран остър коронарен синдром. Поради това в комбинираната крайна точка са включени "меки" събития като ИКА и хоспитализация за СС заболяване, несвързана с провеждането на ИКА. Това доведе до нарастване на честотата на настъпили събития при един сравнително кратък период на проследяване. Наблюдаваната разлика между двете групи се дължи основно на по-честото приложение на ИКА при участниците с КАКС > 0.

#### *Диагностично поведение и медикаментозно лечение*

Особен интерес представлява зависимостта между стойностите на КАКС и приложението на неинвазивни и инвазивни диагностични тестове през периода на проследяване. При участниците с КАКС > 0 средният брой изследвания на липидните показатели/пациент за периода на проследяване е значимо по-висок в сравнение с тези с КАКС = 0 ( $1,9 \pm 1,1$  спрямо  $1,5 \pm 0,8$ ,  $p < 0,05$ ). Подобни са и резултатите по отношение на другите най-достъпни в кардиологията неинвазивни тестове – ехокардиография, ЕКГ стрес-тест и холтер-ЕКГ. Приложение на който и да е от трите неинвазивни теста се установява значимо по-често при лицата с КАКС > 0 в сравнение с тези с КАКС = 0 (30,7% спрямо 15,7%,  $p < 0,05$ ). Всеки един от тези тестове е прилаган по-често при пациентите с КАКС > 0, като само за ехографското изследване тази разлика достига статистическа значимост (24,8% спрямо 11,4%,  $p < 0,05$ ). Участниците с КАКС > 0 и особено тези с КАКС  $\geq 100$  имат сигнификантно по-висока честота на проведена ИКА в периода на проследяване (КАКС  $\geq 100$  спрямо КАКС = 0: 11,1% спрямо 1,4%,  $p < 0,05$ ).

В едно от първите проучвания в тази област Wong и сътр. установяват, че стойността на КАКС е независим предиктор за провеждане на консултация с лекар и хоспитализация в периода на проследяване [33]. В Rancho Bernardo Study са включени 400 безсимптомни лица, които са проследени 6 месеца след определяне на КАКС [24]. С нарастване стойността на КАКС се увеличава значимо честотата на проведена консултация с кардиолог, изследване на липиден профил и приложение на неинвазивни тестове [24]. Най-голямото проучване в тази област EISNER study е проспективно рандомизирано проучване, което оценява корекцията на РФ, медикаментозното лечение и приложението на диагностични тестове при лица с изследван КАКС [23]. При 1311 безсимптомни лица е определен КАКС (скенгрупа), а контролната група се състои от 623 участници. Пациентите от скенгрупата са били посъветвани да покажат резултата от КАКС теста на своя личен лекар. Първичната крайна точка е била промяната в РФ и стойността на FRS на

четвъртата година в сравнение с контролната група. При участниците с изследван КАКС е намерен по-добър контрол на систолното артериално налягане ( $p = 0,02$ ) и LDL холестерола ( $p = 0,04$ ), както и по-изразена редукция в телесното тегло при лицата със затлъстяване ( $p = 0,07$ ). Средната стойност на FRS в контролната група е нараснала, докато в скенгрупата FRS е останал стабилен, което се дължало на по-добрия контрол на артериалното налягане и хиперлипидемията ( $p = 0,003$ ). В самата скенгрупа пропорционално с покачване стойността на КАКС е нараствала степента на редукция на стойностите на артериалното налягане ( $p < 0,001$ ), общия холестерол ( $p < 0,001$ ), LDL холестерола ( $p < 0,001$ ), триглицеридите ( $p < 0,001$ ), телесното тегло ( $p < 0,001$ ) и FRS ( $p = 0,003$ ). Тютюнопушенето (ТП) като РФ не се е повлияло от наличието на КАК [23]. Наблюдавана е изразена диференциация по отношение на проведените диагностични тестове – много ниска честота на проведени изследвания и инвазивни процедури в голямата популация лица с ниски стойности на КАКС и концентрирана употреба на същите при лицата с висок риск (КАКС  $\geq 400$ ) [27]. През първата година от проследяването само 5,8% от лицата с КАКС 0-10 са получили неинвазивен тест, докато при КАКС 400-999 и КАКС  $\geq 1000$  съответно 24,1% и 25,8% ( $p < 0,001$ ). Инвазивна коронарна ангиография е приложена само при 0,3% от лицата с КАКС 0-10, докато при КАКС  $\geq 1000$  това изследване е проведено при всеки пети (0,3% спрямо 19,4%,  $p < 0,001$ ) [27]. Макар че при лицата с КАКС  $\geq 400$  има висока концентрация на тестове и процедури с висока цена, тези пациенти са най-малкият относителен дял от скринираните. В същото време големият дял от скринираните е с ниски стойности на КАКС и при тях разходите за диагностика са минимални през 4-годишния период на проследяване [5]. В проучването EISNER е направен анализ и на икономическата рентабилност на базираната на КАКС стратегия [23]. След 4-годишно проследяване не е намерена значима разлика между двете групи по отношение на използването на стрес-тестове, КТ, коронарна ангиография, ИКА и ултразвуково изследване на каротидните артерии. Направен е анализ на всички разходи (включително и за медикаментозно лечение) между двете групи. Налице е несигнификантна тенденция за по-висока стойност на направените разходи за диагностика и лечение в скенгрупата (4053 USD срещу 3649 USD,  $p = 0,09$ ). В самата скенгрупа обаче е налице огромна разлика в направените разходи в зависимост от КАКС категорията. Проучването EISNER е първото, което изследва как знанието за липса на КАК (КАКС = 0) се отразява на траекторията на медикаментозното лечение и разходите за лечение и диаг-



ностика в сравнение с обичайното поведение (без КАКС тест). В сравнение с контролната група при лицата с КАКС = 0 е регистрирана значима редукция с 25% в разходите за медикаменти ( $p = 0,005$ ) и с 37% за диагностични тестове ( $p = 0,001$ ). Докато при лицата с КАКС = 0 разходите за диагностика и лечение са само 2623 USD за 4 години, то при тези с КАКС  $\geq 400$  достигат 9309 USD ( $p < 0,001$ ). Разходите при лицата с КАКС = 0, а те са половината от скенгрупата (48%), са само 2623 USD срещу 3649 USD в контролната група без определяне на КАКС ( $p = 0,001$ ) [23]. Авторите считат, че макар и с малко по-висока цена, КАКС базираната стратегия се асоциира с по-добър контрол на РФ и по-адекватно преразпределение на диагностичните и терапевтичните интервенции и свързаните с това разходи в зависимост от по-коректно определения чрез КАКС СС риск [5, 23].

По отношение на придържането към назначеното медикаментозно лечение нашите резултати потвърждават установената и от други автори положителна тенденция. Пациентите с КАКС  $> 0$  значимо по-често приемат ЛПМ и антиагреганти 15 месеца след КТ изследването в сравнение с групата с КАКС = 0. Удовлетворяващ е фактът, че относителният дял на приемащите ЛПМ е най-висок при лицата с най-висок риск (КАКС  $\geq 100$ ). Прави впечатление обаче и още един резултат. Около 30% от пациентите с КАКС = 0 продължават употребата на Аспирин след теста, както и една година по-късно. За разлика от статините, ползите от първичната превенция с Аспирин не са така убедителни и липсва консенсус между американските и европейските препоръки по този въпрос [1, 3, 10, 22]. Причините за наблюдаваната сравнително висока честота на приложение на Аспирин при лица с нисък СС риск (КАКС = 0) вероятно са комплексни. От голямо значение е преценката на кардиолога, интерпретиращ резултата от КТ изследването. Определянето на КАКС е нов и недобре познат диагностичен метод сред значителна част от кардиологичната общност в България. От друга страна, през последните години се наблюдава честа употреба на Аспирин без лекарска препоръка от пациенти с артериална хипертония и/или захарен диабет, при които обаче липсват показания за такова лечение. Решението за инициране на прием на Аспирин може да бъде повлияно от реклама или информация в медиите. Парадоксалното е, че при една значителна част от лицата, приемащи Аспирин без лекарска препоръка, липсва адекватен медикаментозен контрол на артериалното налягане, гликемията и липидните показатели.

Доказателства за благоприятна промяна в превантивното медикаментозно лечение след опреде-

ляне на КАКС са публикувани още през 1996 г. Wong и сътр. установяват, че КАКС е независим предиктор за лечение с Аспирин и ЛПМ [33]. Повечето студии в тази област са проведени през последните години. Kalia и сътр. констатира, че лицата с ниски стойности на КАКС имат по-лош кмплайънс (44%) по отношение на лечението със статин, за разлика от тези с висок КАКС, където три години след КТ изследването 91% от пациентите продължават да се придържат към назначеното лечение [16]. В по-скорошни публикации Kalia и сътр. съобщават, че с нарастване стойността на КАКС се увеличава и вероятността пациентите да се придържат към назначеното лечение със статин четири години след изследването. Тази зависимост не се влияе от пол, раса и възраст [15, 14]. Според едно подпроучване на MESA study наличието на КАКС  $> 400$  увеличава около 1,5 пъти вероятността за назначаване на превантивни медикаменти в сравнение с КАКС = 0 [20]. По отношение придържането към назначеното лечение тази зависимост продължава да е сигнификантна [20]. В проучването EISNER е намерена по-висока честота на инициация на антихипертензивно лечение и ЛПМ в групата с определен КАКС в сравнение с контролите [23]. По отношение на придържането към назначената терапия липсва разлика между двете групи. Въпреки това, в самата скенгрупа е установено, че в по-високите КАКС категории е постигнат най-добър контрол на артериалното налягане и липидните показатели [23].

#### *Немедикаментозна корекция на РФ за атеросклеротично СС заболяване*

Диетичното хранене, повишената физическа активност и редукцията на телесното тегло при лица с наднормено тегло и затлъстяване се считат за фундамента на съвременната превенция на СС заболявания [1, 22]. В нашето изследване се установява една обща положителна промяна в немедикаментозната корекция на РФ за атеросклеротично СС заболяване, която не зависи от стойностите на КАКС. Най-впечатляващи от нашите резултати са данните за промяна на храненето в посока към по-здравословно при 76,6% от анкетираните и редукцията на телесното тегло при всеки втори. Kalia и сътр. също констатира благоприятна промяна в телесното тегло три години след определяне на КАКС, като пациентите с по-висок КАКС са били по-мотивирани да редуцират теглото си [14]. Само 19,8% от лицата с КАКС = 0 са намалили теглото си, докато при тези с КАКС  $\geq 400$  съответно 33,6% ( $p < 0,001$ ) [14]. Други автори, подобно на нас, намират зависимост между стойностите на КАКС и показателите увеличена физическа активност и редукция на телесното тегло [24]. Според други изследователи обаче, наличието на КАК (КАКС  $> 0$ )

увеличава вероятността за по-голяма двигателна активност и хранене, бедно на животински мазнини [13, 26, 28]. В проучването EISNER е установена значима редукция в телесното тегло в скенгрупата в сравнение с контролната [23]. Вероятно самото изследване за КАК в скенгрупата е допълнителен мотивиращ фактор за разлика от участниците в контролната група, получаващи обичайни грижи. В самата скенгрупа с нарастване на КАКС е отчетена и по-значима редукция на теглото, както и нарастване на физическата активност на участниците [23]. По отношение на здравословното хранене повечето автори също като нас констатираат положителна промяна след определяне на КАКС. С нарастване на КАКС се увеличава относителният дял на лицата, придържани се към здравословен режим на хранене [13, 24, 26]. В проучването EISNER не е изследвана промяната в начина на хранене. Все пак при еднаква честота на употреба на ЛПМ в периода на проследяване, лицата от скенгрупата постигат значимо по-голяма редукция в стойностите на LDL холестерола в сравнение с контролите без изследване на КАКС [23]. Според няколко големи проучвания постигнатата редукция на общия холестерол в популациите на развитите европейски страни и САЩ през последните десетилетия се дължи предимно на диетични фактори и в по-малка степен на приложението на статини [7, 30, 32]. По отношение на преустановяването на ТП резултатите на други изследователи са подобни на нашите и не са особено удовлетворяващи. Едва всеки 5-и пушач в нашето изследване се е преборил с този РФ в следващите 15 месеца след КТ изследването. O'Malley и сътр. не намират благоприятна промяна в мотивацията да се спре ТП при пациенти с изследван КАКС в сравнение с контролна група [21]. В проучването на Schwartz и сътр. само 14,3% от пушачите преустановяват ТП веднага след определянето на КАКС, но в хода на 6-годишното проследяване промяната в този РФ не е изследвана [26]. Данните от EISNER показват, че няма разлика в честотата на преустановено ТП при лицата с изследван КАКС и контролната група [23]. Както и в нашето проучване, не е установена значима разлика по този показател между отделните КАКС категории в скенгрупата. Честотата на преустановено ТП в скенгрупата от EISNER е значително по-висока (49%) от тази в нашето изследване (21,6%). Едно възможно обяснение е по-дългият срок на проследяване в EISNER (48 месеца), което увеличава шанса повече пушачи да преустановят ТП [23].

Повече от десетилетие КАКС се счита за най-мощния модификатор на риска при безсимптомни лица отвъд класическата оценка на СС риск

с традиционните РФ [1, 12]. Въпреки това не са много проучванията, изследващи как този скрининг тест повлиява траекторията на диагностичното поведение спрямо скринираното лице, както и как се променя поведението на самия пациент по отношение на придържането към медикаментозното лечение и немедикаментозната корекция на РФ. Преди няколко години Mamudu и сътр. провеждат системен анализ на 15 студии, изследващи този проблем [18]. Повечето от тях са обсервационни, използват се различни категории на КАКС и имат различни крайни точки. Въпреки тази нехомогенност на проучванията в 13 от тях се установява, че КАКС скринингът се асоциира с по-добро придържане към превантивните медикаменти. Наблюдава се и тенденция за положителна промяна в немедикаментозната корекция на РФ за атеросклеротично СС заболяване. Според авторите са необходими още данни от рандомизирани проучвания, които да докажат ползите от определянето на КАКС не само за по-коректна предикция на СС риск, но също така и за редукция на този риск по пътя на промяната в медикаментозното лечение и немедикаментозната корекция на РФ при скринираното лице [18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лица без известно атеросклеротично СС заболяване определянето на КАКС позволява провеждането на индивидуализирана и по-ефективна първична СС превенция. Наличието на КАК е предиктор за повишена употреба на ЛПМ и Аспирин веднага след изследването, както и повече от година по-късно. Установяването на субклинична коронарна атеросклероза променя и диагностичното поведение – при пациентите с повишен СС риск по-често се прилагат неинвазивни и инвазивни тестове. Налице е благоприятна динамика в немедикаментозната корекция на РФ при всички пациенти, независимо от наличието на КАК.

---

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография

1. Arnett, D.K. et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2019, 140 (11):e596-e646.
2. Becker, A. et al. Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals. *Am Heart J* 2008; 155: 154-160.
3. Bibbins-Domingo K., on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Recommendation Statement. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2016; 164(12):836-845.

4. Blaha, M.J. et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 692-700.
5. Blumenthal, R.S. et al. Selective Use of Coronary Artery Calcium Screening. Worth the Cost? *Am Coll Cardiol* 2009;54: 1268-1270.
6. Budoff, M. et al. Long-Term Prognosis Associated With Coronary Calcification. Observations from a registry of 25 253 Patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1860-1870.
7. Cifkova, R. et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Szech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA. *Atherosclerosis* 2010; 211: 676-681.
8. 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.
9. Erbel, R. et al. Coronary Risk Stratification, Discrimination, and Reclassification Improvement Based on Quantification of Subclinical Coronary Atherosclerosis. The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1397-1406.
10. Golden, S.H. et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015; 132: 691-718.
11. Greenland, P. et al. Coronary Artery Calcium Score Combined With Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals. *JAMA* 2004; 291: 210-215.
12. Hecht, H.S. A Zero Coronary Artery Calcium Score. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1118-1120.
13. Johnson, J.E. et al. Does knowledge of coronary artery calcium affect cardiovascular risk perception, likelihood of taking action, and health-promoting behavior change? 2015; 30:15-25.
14. Kalia, N.K. et al. Motivational effects of coronary artery calcium scores on statin adherence and weight loss. *Coronary Artery Disease* 2015; 26: 225-230.
15. Kalia, N.K. et al. Statin therapy adherence after visualizing coronary calcium by cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: E1188.
16. Kalia, N.K. et al. Visualizing coronary calcium is associated with improvements in adherence to statin therapy. *Atherosclerosis* 2006; 185: 394-399.
17. La Monte, M.J. et al. Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 421-429.
18. Mamudu, H.M. et al. The effects of coronary artery calcium screening on behavioral modification, risk perception, and medication adherence among asymptomatic adults: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2014; 236: 338-50.
19. Nakanishi, R. et al. All-cause mortality by age and gender base on coronary artery calcium scores. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1305-1314.
20. Nasir, K. et al. Coronary artery calcium in relation to initiation and continuation of cardiovascular preventive medications. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 228-235.
21. O'Malley, P.G. et al. Impact of Electron Beam Tomography, With or without Case Management, on Motivation, Behavioral Change, and Cardiovascular Risk Profile. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 289: 2215-2223.
22. Piepoli, M.F. et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-2381.
23. Rozanski, A. et al. Impact of Coronary Artery Calcium Scanning on Coronary Risk Factors and Downstream Testing. The EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) Prospective Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1622-1632.
24. Sandwell, J.C. et al. Electron Beam Computed Tomography Screening and Heart Disease Risk Factor Modification. *Preventive Cardiology* 2006; 9: 133-137.
25. Sarwar, A. et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 675-688.
26. Schwartz, J. et al. Health behavior modification after electron beam computed tomography and physician consultation. *J Behav Med* 2011; 34: 148-155.
27. Shaw, L.J. et al. Induced cardiovascular procedural costs and resource consumption patterns after coronary artery calcium screening. Results from the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1258-1267.
28. Taylor, A.J. et al. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 807-814.
29. Taylor, A.J. et al. Community-based Provision of Statin and aspirin After the Detection of Coronary Artery Calcium Within a Community-based Screening Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1337-1341.
30. Thorsson, B. et al. Changes in total cholesterol levels in Western societies are not related to statin, but rather dietary factors: the example of the Icelandic population. *Eur Heart J* 2013; 34: 1778-1782.
31. Valenti, V. et al. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium. A prospective follow-up of 9 715 individuals. *J Am Coll Cardiol Img* 2015; 8: 900-909.
32. Valsta, L.M. et al. Explaining the 25-year decline of serum cholesterol by dietary changes and use of lipid-lowering medication in Finland. *Public Health Nutr* 2010; 13: 932-938.
33. Wong, N.D. et al. Does coronary artery screening by electron beam computed tomography motivate potentially beneficial lifestyle behaviors? *Am J Cardiol* 1996; 78: 1220-1223.

## КАТЕТЪРНА АБЛАЦИЯ НА ПОСТИНФАРКТНА КАМЕРНА ТАХИКАРДИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРЕЖИВЯН ДОЛЕН МИОКАРДЕН ИНФАРКТ И ЛЕВОКАМЕРНА АНЕВРИЗМА – ПРАКТИЧЕСКИЯТ ОПИТ НА ЕДИНИЧЕН БЪЛГАРСКИ ЦЕНТЪР

*Ч. Шалганов, М. Стоянов*

*Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница – София*

## CATHETER ABLATION FOR SCAR-RELATED VENTRICULAR TACHYCARDIA IN PATIENTS WITH OLD INFERIOR MYOCARDIAL INFARCTION AND LEFT VENTRICULAR ANEURYSM – SINGLE BULGARIAN CENTER EXPERIENCE

*T. Shalганov, M. Stoyanov*

*Cardiology Department, National Heart Hospital – Sofia*

**Резюме.** Целта е да се представи катетърната аблация като метод за лечение на рецидивираща постинфарктна камерна тахикардия (КТ) в местни условия. **Материал и методи:** Представено е описателно едноцентрово ретроспективно проучване при пациенти със стар долен миокарден инфаркт и постинфарктна левокамерна аневризма, с проведена иригирана радиочестотна катетърна аблация за рецидивираща продължителна мономорфна КТ. **Резултати:** Пациентите са 10 (8 мъже), на възраст  $71,4 \pm 7,8$  години, с левокамерна фракция на изтласкване  $42,5 \pm 7,1\%$ , които са имали средно  $4,5 \pm 2$  епизода на продължителна мономорфна КТ на фона на  $1,4 \pm 0,7$  антиаритмични медикамента. Интрапроцедурно са регистрирани средно  $2,5 \pm 1,6$  различни морфологични типа на КТ. В края на процедурата при 7 пациенти не се индуцира никаква КТ, при двама се индуцира само неклинична КТ. Усложнения, свързани с аблацията, не са регистрирани. При проследяване от  $15,7 \pm 17,9$  месеца двама пациенти са починали, съответно 29 и 5 месеца след аблацията. **Заключение:** Радиочестотната катетърна аблация на постинфарктна КТ е осъществима в местни условия с добри средносрочни резултати. Предвид ограниченията за вторична превенция на внезапна сърдечна смърт с имплантируем кардиовертер-дефибрилатор аблацията изглежда разумен терапевтичен избор за намаляване на рецидивите на КТ и за подобряване на качеството на живота.

**Ключови думи:** субстратен мепинг, субстратна аблация, стар миокарден инфаркт, левокамерна аневризма

**Адрес за кореспонденция:** Проф. д-р Чавдар Шалганов, дм, Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница, ул. „Коньовица“ № 65, 1309 София, тел.: 02/9211-411, факс: 02/9211-402, e-mail: [icd@hearthospital.bg](mailto:icd@hearthospital.bg)

**Abstract.** **Purpose:** To present catheter ablation as treatment modality for recurrent post-infarction ventricular tachycardia (VT) in local setting. **Material and methods:** Descriptive single center retrospective study of patients with old inferior myocardial infarction and left ventricular aneurysm, who underwent irrigated radiofrequency catheter ablation for recurrent sustained monomorphic VT. **Results:** Ten patients were included (8 males), aged  $71.4 \pm 7.8$  years, with left ventricular ejection fraction  $42.5 \pm 7.1\%$ , who had on average  $4.5 \pm 2$  episodes of sustained monomorphic VT while treated with  $1.4 \pm 0.7$  antiarrhythmic drugs. During the procedure  $2.5 \pm 1.6$  VTs with different morphologies were recorded. At the end of the procedure seven patients were rendered non-inducible, 2 patients had only non-clinical VT induced. There were not complications related to the ablation. During follow-up of  $15.7 \pm 17.9$  months 2 patients died, 29 and 5 months after the ablation respectively. **Conclusions:** Radiofrequency catheter ablation for post-infarction VT is feasible in local settings with good mid-term results. Due to the local limitations for secondary prevention of sudden cardiac death by implantable cardioverter-defibrillator, ablation seems to be reasonable treatment choice for reducing VT recurrences and for improving quality of life.

**Key words:** substrate mapping, substrate ablation, old myocardial infarction, left ventricular aneurysm

**Address for correspondence:** Prof. Tchavdar Shalганov, MD, PhD, Cardiology Department, National Heart Hospital, 65 Konyovitsa St., Bg – 1309 Sofia, tel: +359-2-9211-411, fax: +359-2-9211-402, e-mail: [icd@hearthospital.bg](mailto:icd@hearthospital.bg)



## ВЪВЕДЕНИЕ

Катетърната аблация на продължителна монорморфна камерна тахикардия (КТ), свързана с цикатрикс при структурно сърдечно заболяване, се прилага с различни индикации и при различни подлежащи заболявания – стар миокарден инфаркт (МИ), неischemична дилатативна кардиомиопатия, аритмогенна кардиомиопатия [4, 5, 19]. От всички структурни сърдечни заболявания най-често, с най-голям непосредствен успех и с най-дълготраен резултат катетърната аблация се прилага при пациенти с преживян МИ и КТ, свързана с цикатрикса, рецидивираща независимо от провежданата медикаментозна антиритъмна терапия [7, 16, 19]. Процедурата се препоръчва и при пациенти с имплантиран кардиовертер-дефибрилатор (ICD) за намаляване на шоковете от имплантираното устройство [4, 5, 19]. Независимо от актуалните препоръки, в България катетърна аблация на КТ при структурно сърдечно заболяване се прави сравнително рядко, а български колективи досега са публикували само единични съобщения за катетърна аблация при такива пациенти [1, 2, 3, 20], от които само едно е за постинфарктна КТ [3]. В настоящия материал описваме опита си и резултатите от рутинното прилагане на радиочестотна катетърна аблация (РФКА) на КТ при пациенти със стар долен МИ и оформена левокамерна (ЛК) аневризма.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### Дефиниции

Използваната терминология се придържа максимално към определенията, дадени в съвременни консенсусни документи [5, 17].

**Продължителна КТ** – КТ с продължителност над 30 секунди или с хемодинамична нестабилност, изискваща незабавна намеса за прекъсване на КТ. По-нататък в изложението се има предвид именно продължителна КТ, ако няма изрично уточнение.

**Клинична КТ** – КТ, възникваща спонтанно и регистрирана на 12-канална ЕКГ, т.е. с известна морфология.

**Неклинична КТ** – КТ, индуцирана чрез програмирана стимулация и недокументирана до момента на 12-канална ЕКГ.

**Монорморфна КТ** – всички QRS-комплекси имат една и съща конфигурация.

**Пейс-мепинг** – форма на мепинг, при която се извършва биполярна стимулация от върха на аблационния катетър, придвижван в различни ендокардни зони. Възпроизвеждането на стимулиран QRS-комплекс с къс S-QRS-интервал<sup>1</sup> (< 40 ms),

идентичен на спонтанния QRS по време на клиничната тахикардия, означава, че стимулацията се извършва във или близо до изходното място на ориентри кръга (при макрориентри КТ), а при дълъг S-QRS-интервал – в истмусната му част [22, 23]. От практическа гледна точка ние оценяваме съвпадението между стимулирания и спонтанния тахикарден QRS-комплекс като отлично (съвпадение в 12/12 ЕКГ отвеждания), добро (11/12 ЕКГ отвеждания) или лошо ( $\leq 10/12$  ЕКГ отвеждания). Очевидно, за да се извърши пейс-мепинг, е необходим пълен 12-канален ЕКГ запис на клиничната тахикардия, с който да се сравняват стимулираните комплекси.

**Субстратен мепинг** – волтажен мепинг самостоятелно или в комбинация с маркиране на места с фрагментирани и/или късни потенциали или места с отлично или добро съвпадение при пейс-мепинг, или места с електрически невъзбудим цикатрикс. При волтажен мепинг се регистрира и отчита амплитудата на сигнала в конкретна точка. При волтажен биполярен ендокарден мепинг на камерен миокард нормалната амплитуда е > 1,5 mV, понижена е при стойности между 0,5 и 1,5 mV, а при стойност < 0,5 mV се приема наличие на пълен цикатрикс [15]. В реалната практика обаче амплитуда < 0,5 mV не се свързва с пълно заместване на миокарда с цикатрициална тъкан, тъй като по правило в такива зони се регистрира електрическа активност. В случай че в дадена точка или зона не може да се предизвика камерен отговор при ендокардна стимулация с мощност  $\geq 10$  mA, то се приема наличие на електрически невъзбудим цикатрикс [21].

### Проучена популация и показатели

Проучването е едноцентрово и ретроспективно. Представени са данни от последователни неподбрани пациенти с преживян МИ и документирана рецидивираща монорморфна КТ, при които е извършена РФКА в Националната кардиологична болница. Индикациите за аблация са били рецидивираща КТ на фона на антиритъмна терапия или чести включвания на предходно имплантиран ICD. Проучени са пол, възраст при извършване на аблацията, давност на инфаркта, първична реканализация на инфарктната артерия, наличие на аневризма, общ брой МИ, придружаващи заболявания, ЛК фракция на изтласкване (ФИ) и ЛК обеми, клас на сърдечна недостатъчност по New York Heart Association (NYHA), наличие на ICD, брой епизоди на КТ преди РФКА, произведение „доза–площ“ за оценка на лъчевото натоварване, РФ време, перипроцедурни усложнения, проследяване, рецидив на КТ, смърт и вид – внезапна или друга. Представени са минималните, максималните и средните стойности, както и стандартното отклонение.

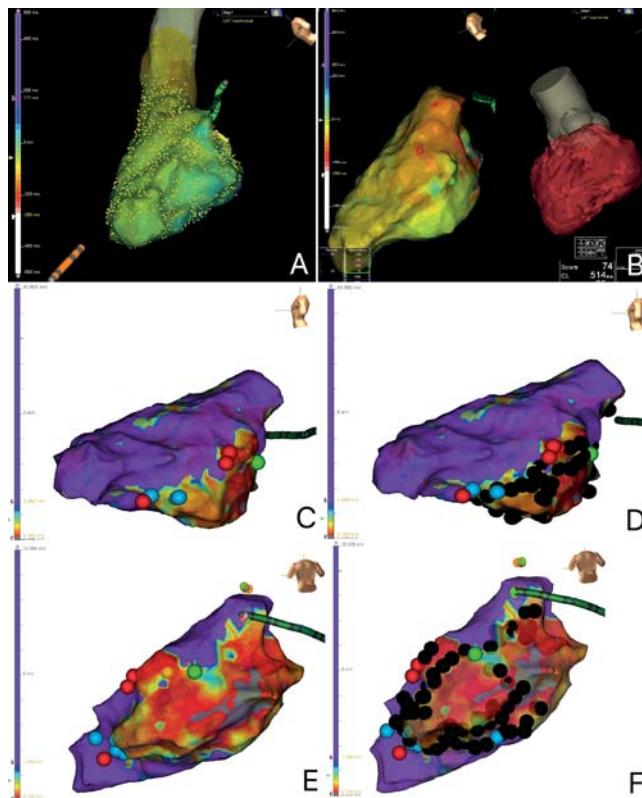
<sup>1</sup>S-QRS – интервалът от стимула до началото на QRS-комплекса при камерна стимулация.



### Предпроцедурна подготовка, електрофизиологично изследване и аблация

Всички пациенти подписват информирано съгласие за провеждане на процедурата. Във всички случаи се прави максимално усилие да се издири поне една (по възможност най-скорошна) 12-канална ЕКГ по време на КТ. Подготовката се извършва по протокол, изготвен от нас и утвърден от местната *Комисия по етика на НКБ*, и включва трансторакална ехокардиография, селективна коронарография и контрастно усилен мултидетекторна компютърна томография на левите сърдечни кухини, аортата и аортоилиофеморалния сегмент. При пациенти, лекувани с перорален антикоагулант, приемът му се прекратява достатъчно дълго време преди процедурата. Лечението с антиагреганти не се прекратява.

Процедурата се извършва на фона на интравенозна седация с мидазолам и фентанил при непрекъснато следене на артериалното налягане, сърдечната честота и кислородната сатурация. Следи се и диурезата чрез предварително поставен уретрален катетър. Осигурява се трансвенозен съдов достъп, а по преценка на оператора – и артериален. Въвеждат се 2 диагностични катетъра – в коронарния синус за позиционна референция, и в дясната камера за камерна стимулация. Чрез единична транссептална пункция в лявото предсърдие се въвежда дълъг управляем интродюсер (Agilis NxT, Abbott Labs, Minn., USA). През интродюсера в лявата камера се въвежда мепинг-катетър за изграждане на електроанатомичната карта – по преценка на оператора е използван аблационният катетър и/или 10-полюсен циркулярен мепинг-катетър тип „ласо“. Използвана е система за електроанатомичен мепинг EnSite Precision (Abbott Labs, Minn., USA). След приключване на субстратния мепинг-аблацията се извършва в режим с контрол на температурата. Използва се аблационен катетър с отворена иригация, нисък дебит 2 ml/min, висок дебит 17-30 ml/min, максимална температура 42°C, мощност 25-50 W, импеданс до 150 Ω. Мощността се титрира до елиминиране или поне до видима редуция на амплитудата на локалния потенциал. Нанасят се лезии по ръбовете на аневризмата (особено при отличен или добър пейс-мепинг), като стремежът е да се оформи по възможност непрекъсната линейна лезия по границите ѝ. Вътре в аневризмата се създават лезии в местата, където е регистрирана електрическа активност, особено фрагментирана или късна. Задължително се изгражда поне една непрекъсната линейна лезия, свързваща задния ръб на аневризмата с митралния клапен пръстен. Не се прилага РФ енергия в здрав миокард извън инфарктната зона (фиг. 1).



**Фиг. 1.** Етапи в изграждането на триизмерната карта на ЛК и субстратния мепинг. **А** – високоплътностна карта на ЛК и аортен корен. Всяка жълта точка съответства на точка от ендокарда, в която се регистрира електрически сигнал. **В** – едновременно представяне на картата на ЛК (вляво) и на триизмерната реконструкция от мултидетекторна компютърна томография (вдясно). **С** и **Е** – волтажна карта на ЛК в лява латерална и в задно-предна проекция. Виолетовият цвят съответства на здрав миокард, а оранжево-червеният – на инфарктната зона, съвпадаща с контура на аневризмата. В сивата зона в средата на аневризмата не се регистрира електрическа активност. Червените сфери по ръбовете на аневризмата показват места с пейс-мепинг, сините – места с късни потенциали, а зелената – място с пресистолен потенциал, където тахикардията беше прекъсната на 4-тата секунда от началото на РФ апликация и стана неиндуцируема. **Д** и **Ф** – съответните образи в края на процедурата. Тъмнокафявите сфери съответстват на отделните РФ апликации – ясно се вижда, че не излизат извън границите на аневризмата

### Перипроцедурна антикоагулация, хемостаза, наблюдение и проследяване

Веднага след транссепталната пункция се осъществява системна хепаринизация с хепаринов болус 70-100 IU/kg телесно тегло. Управляемият интродюсер се перфузира непрекъснато с хепарин 600 IU/h. Допълнителни болуси хепарин се правят съобразно хемостазните показатели. В края на процедурата катетрите се изваждат, управляемият интродюсер се изтегля в дясното предсърдие и се прилага протамин. След това интродюсерите се изваждат и се осъществява хемостаза с мануална компресия. Пациентът се мониторира за поне 4 часа в интензивно отделение. Раздвижване се разрешава след 4-6 часа – при венозен достъп, и след 18 часа, ако е използван и артериален достъп.

Пациентите се проследяват с ЕКГ и холтер-ЕКГ на първи, трети и дванадесети месец, и при възможност веднъж годишно след това. При невъзможност за лична визита е осъществяван телефонен контакт или са проверявани достъпни бази данни за витален статус.

## РЕЗУЛТАТИ

Групата включва 10 пациенти. Пет от тях са имали два МИ, а един – три МИ (средно  $1,7 \pm 0,7$  МИ). При нито един пациент не е провеждана първична ангиопластика или фибринолиза при първия инфаркт. При 6 пациенти впоследствие е провеждана перкутанна коронарна интервенция, а при един – и аортокоронарен байпас. При всички пациенти се установява хронична долно-базална ЛК аневризма. Всички пациенти имат сърдечна недостатъчност – при 4 души II ФК по NYHA, при 2-ма – II-III ФК, и при още 4 – III ФК по NYHA. Само двама пациенти имат предходно имплантиран ICD, като при единия от тях е провеждана и РФ аблация в САЩ 9 месеца преди описаната тук процедура. Придружаващите заболявания са: артериална хипертония при всички пациенти; стар исхемичен инсулт при 2-ма; предсърдно мъждене при 2-ма; захарен диабет при 4; периферна артериална болест при 1; простатен

карцином при 1; новооткрит (при подготовката за аблация) медиастинален тумор при 1 пациент.

При 9 пациенти клиничната КТ е регистрирана на стандартна 12-канална ЕКГ, като при един от тях са регистрирани 2 морфологични типа КТ. В наличните 10 електрокардиографски записа КТ показва морфология на десен бедрен блок (ДББ) с горна ос в 6 случая, ДББ с долна ос в 2 случая и ЛББ с горна ос в 2 случая. При 1 от пациентите с ICD КТ е регистрирана само на интракардиални записи в паметта на устройството, като при отделните епизоди се установяват две манифестно различни честоти – 160 и 214 уд./min. Честотата на единствената или на по-нискочестотната КТ е  $152,5 \pm 27,7$  уд./min (от 107 до 190 уд./min). Честотата на по-високочестотната КТ при пациентите с 2 типа КТ е  $182 \pm 45,3$  уд./min (от 150 до 214 уд./min).

Само 1 пациент е приемал предпроцедурно орален антикоагулант. Компютърна томография е осъществена при 9 пациенти. Останалите характеристики на пациентите са показани на таблица 1.

### Процедурни резултати

Артериален съдов достъп е осигурен при 2-ма пациенти, но реално е използван само при един. При 1 пациент е използван неуправляем транссептален интродюсер. Циркулярен мепинг-катетър е използ-

Таблица 1

Показател	Брой или средна стойност $\pm$ стандартно отклонение (границы)
Пол	
– Мъже (n)	8
– Жени (n)	2
Възраст (години)	$71,4 \pm 7,8$ (54-79)
Давност на първи МИ (години)	$20,4 \pm 9,7$ (8-38)
ФИ ЛК (%)	$42,5 \pm 7,1$ (31-55)
ТДО ЛК (ml)	$171,9 \pm 39$ (115-235)
ТСО ЛК (ml)	$100,2 \pm 31,8$ (53-155)
Серумен креатинин ( $\mu\text{mol/L}$ )	$136,4 \pm 36,05$ (103-217)
eGFR ( $\text{ml/min/1.74 m}^2$ )	$45,7 \pm 14,7$ (26-63)
Епизоди на продължителна мономорфна КТ преди процедурата	$4,5 \pm 2$ (3-9)
Настояща антиаритмична терапия (n)	
– Бета-блокери	6
– Амiodарон	8
– Соталол	1
– Никаква (заради асимптомна синусова брадикардия)	1
Брой използвани антиаритмични медикаменти	$1,4 \pm 0,7$ (0-2)

ТДО – теледиастолен обем; ТСО – телесистолен обем; eGFR – изчислена скорост на гломерулна филтрация (по MDRD)

ван за волтажен мепинг в 8 процедури, като винаги е въведен транссептално. Аблацията е извършена с иригиран аблационен катетър в 9 процедури.

Начална индукция на тахикардията е правена при 3-ма пациенти, като при нито един от тях не се индуцира клиничната КТ. В хода на процедурата от механично дразнене или при приложение на РФ енергия КТ възникна при 8 пациенти, като само при 3-ма от тях това беше клиничната тахикардия. Средният брой регистрирани по време на процедурата мономорфни тахикардии е  $2,5 \pm 1,6$  (от 1 до 6). Честотата на единствената или най-нискочестотната интрапроцедурна КТ е  $135,3 \pm 44,4$  уд./min (98-220 уд./min). Честотата на най-високочестотната КТ при пациентите с повече от 1 интрапроцедурна КТ е  $177,4 \pm 44,1$  уд./

min (115-250 уд./min). Процедурата е извършена в синусов ритъм при всички пациенти, освен при един, който беше в непрекъсната КТ до прекъсването ѝ с РФ апликация. Волтажен мепинг е правен при всички пациенти. Пейс-мепинг е приложен при 5 пациенти, мепинг на фрагментирани потенциали – при 6, мепинг на късни потенциали – при 6, мепинг на диастолен потенциал по време на тахикардия при – 2-ма пациенти (фиг. 2). При двама пациенти е използван и униполярен мепинг за оценка на епикардната екстензия на нисковолтажната зона. В края на процедурата опит за индукция е направен при 9 пациенти (при един процедурата беше прекратена, без да е постигнат успех, и при него не е правена финална индукция) – при 7 от тях не се индуцира никаква тахикардия, при двама се



**Фиг. 2.** Различни прийоми за електрофизиологичен мепинг, използвани при различни пациенти. **A** – аблационният катетър (Abl d) регистрира отчетлив пресистолен потенциал (звездичките) на 90 ms преди началото на QRS-комплекса. **B** – морфология на QRS-комплекса по време на тахикардия. **C** – при пейс-мепинг се възпроизвежда идентичен QRS-комплекс със S-QRS-интервал 70 ms. **D** – на същото място от панел C се регистрира нискоамплитуден пресистолен потенциал (звездичките) на 70 ms преди началото на QRS-комплекса. **E** – въвеждане на 1 камерен екстрастимул по време на тахикардия предизвиква пренастройване (resetting) на тахикардията, като S-QRS-интервалът е 65 ms, морфологията на стимулирания QRS-комплекс е идентична на спонтанните, а постстимулационният интервал е с 30 ms по-дълъг от базалния цикъл на тахикардията

индуцира само неклинична тахикардия. Дозата за пациента (произведението „доза–площ“) е средно  $6483,27 \pm 2082,6$  uGy/m<sup>2</sup> (3513,7-9789,2 uGy/m<sup>2</sup>). Средното радиофреквентно време е  $3359,3 \pm 1051,2$  s (1986-5066 s). Следпроцедурно намаляване на ФИ на ЛК до дехоспитализацията или усложнения, свързани с аблацията, няма при нито един пациент.

### Проследяване

Дългосрочно проследяване с визита и/или по телефон е осъществено при всички пациенти. При една пациентка виталният статус на 33-тия месец след аблацията беше верифициран в електронни бази данни. Продължителността на проследяването е  $15,7 \pm 17,9$  месеца (2-56). При проследяване двама пациенти са починали – единият 29 месеца след процедурата (съобщената от близките причина за смъртта е пневмония – това е пациентът с медиастиналния тумор), а другият 5 месеца след процедурата (починал е внезапно, аутопсия не е правена, предполагаме внезапна ритъмна смърт, тъй като на контролен преглед 4 дни по-рано пациентът беше в много добро състояние). Останалите 8 пациенти са живи и при 7 от тях няма рецидив на КТ след само една аблация, а при 1 (пациента с изходно неуспешната аблация) в следствие са извършени още 2 процедури и смяна на ICD, след което също няма рецидив.



## ОБСЪЖДАНЕ

Основната находка в настоящия материал е, че катетърната аблация при постинфарктна КТ в местни условия е осъществима с много добри средносрочни резултати, независимо от съществуващите тежки финансови рестрикции в областта на инвазивната електрофизиология.

При повечето пациенти в групата давността на първия инфаркт се измерва в десетилетия, когато в страната не се прилагаше първична перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) при остър инфаркт. Също така при нито един пациент не е провеждана и фибринолиза. Вероятно това е причината при всички да се открие ЛК аневризма, която всъщност съдържа субстрата за развитие на КТ. Независимо от някои данни за много ранно формиране на аритмогенния субстрат [10, 18], дългият период между формирането на аневризмата и изявата на КТ показва, че все пак е необходимо доста време за „узряването“ му. Адекватната терапия против ЛК ремоделиране забавя това зреење и е особено важна, когато не е провеждана навременна реперфузионна терапия [19]. Очевидно е значението на първичната ПКИ за намаляване на късните усложнения след МИ, включително на потенциално фатални камерни аритмии [13].

В представената група пациенти липсват лица с преживян преден МИ и КТ. Защо това е така, за нас е неясно. Възможна причина е по-високата ранна и отдалечена смъртност при преден МИ без навременна реперфузионна терапия [12, 14]. Въвеждането в България преди повече от 15 години на първичната ПКИ като рутинна, разпространена и предпочитана терапия при МИ със ST-елевация би обяснило намаляването на броя пациенти с аритмогенен субстрат след преден МИ и това още веднъж подчертава значението на ранната интервенционална реперфузия за редуциране не само на ранната смъртност, но и на късните усложнения [11].

Според съвременните препоръки при пациенти с преживян МИ и продължителна мономорфна КТ, особено рецидивираща, с малки изключения има показания от клас I или IIa за превенция на внезапна сърдечна смърт чрез имплантация на кардиовертер-дефибрилатор. Това е единствената терапия, доказано намаляваща не само ритъмната смърт, но и смъртността по всички причини, и в повечето случаи е средство на първи избор, освен при медицински контраиндикации (напр. рефрактерна СН IV ФК по NYHA, разумна очаквана продължителност на живота в добър функционален клас < 1 година, тежка бъбречна недостатъчност) или при отказ на пациента [19]. Катетърната абла-

ция в тези случаи (и особено при чести включвания на устройството) се прилага като добавена терапия с цел намаляване на шоквете от ICD и рецидивите на КТ, защото технологичното равнище на съвременните методи за аблация на КТ при структурно сърдечно заболяване засега не осигурява доказано подобрена прогноза по отношение на смъртността [19]. За съжаление в България имплантирането на ICD все още е силно ограничено, включително за вторична превенция, поради необходимостта от сериозно доплащане от пациента. Поради тази причина 80% от пациентите в представената група нямат ICD, независимо от наличието на абсолютни индикации. В такива случаи, от медицинска и етична гледна точка, при рецидивираща на фона на антиаритмично медикаментозно лечение камерна тахикардия, според нас е по-добре да се проведе катетърна аблация с презумпцията, че е по-добре да се приложи лечение (макар и не от първи ред), отколкото пациентите да бъдат оставени без никаква терапия. Допълнителен мотив е фактът, че при част от пациентите регистрираните КТ бяха с доста ниска честота, което би препятствало детекцията, респективно купирането им от ICD.

По отношение на използвания достъп, интродюсери и катетри опитът ни показва, че в повечето случаи трансепталният достъп с управляем интродюсер с достатъчно дълга управляема част осигурява лесен и стабилен достъп до таргетната зона с аблационния катетър, като освен това дава и много добра опора и улеснява допълнителното му насочване, особено при изразена ЛК дилатация. Използването на циркулярен мепинг-катетър за субстратен мепинг на пръв поглед може да изглежда рисковано поради възможността за оплитане в хорди и папиларни мускули и потенциал за увреждане на митралния клапен апарат. Всъщност обаче установихме, че внимателното манипулиране с „ласо“-катетъра не е особено трудно, нито пък води до непреодолими пречки или проблеми. Вероятно поради ЛК дилатация движението на ласо-катетъра е доста свободно, а в областта на аневризмата на практика не е затруднено по никакъв начин. Използването на многополюсен катетър позволява високоплътностен мепинг, т.е. автоматизирано събиране на информация едновременно от множество ендокардни точки, с което значително се съкращава времето за субстратния мепинг. При необходимост електроанатомичната карта се допълва чрез аблационния катетър в зоните, където циркулярният мепинг-катетър не може да достигне или използването му е затруднено по друга причина.

Възприетият от нас подход на субстратна аблация по същество представлява хомогенизация на постинфарктния цикатрикс. Субстратната аблация



има съществени преимущества спрямо стриктно електрофизиологичния подход, който е силно зависим от индуцирането на КТ и от хемодинамичната поносимост на индуцираните КТ. Първо, субстратната аблация е осъществима в синусов ритъм, което е много по-щадящо за пациента и осигурява комфорт и условия за спокойна работа на екипа. Второ, в рандомизирани проучвания е доказано, че при субстратна аблация сигнификантно намалява процедурното време, лъчевото натоварване, необходимостта от интрапроцедурни електрокардиоверсии, а в средносрочен план намаляват сигнификантно рецидивите на КТ и необходимостта от рехоспитализации [6, 8].

Целенасочен опит за индукция на клинична тахикардия със стимулация преди аблацията беше направен само при 3-ма пациенти. И в трите случая бяха индуцирани неклинични КТ. Впоследствие в хода на процедурата от механично дразнене или при подаване на РФ енергия възникваха различни КТ, като само в три случая се регистрира клиничната КТ. Освен това в повечето случаи възникващите КТ се оказваха с доста висока честота, респективно лоша хемодинамична поносимост, което налагаше бързото им купиране с невъзможност за осъществяване на детайлен мепинг и прилагане на диагностични стимулационни прийоми. По тези причини и поради използването на субстратна аблация бързо се отказахме от началната индукция. В края на процедурата обаче задължително правим опит за индукция с цел оценка на непосредствения резултат. Пълната неиндуцируемост има най-добра прогностична стойност по отношение на рецидиви и може би и по отношение на преживяемост – резултатите са най-добри при неиндуцируемост на каквато и да е тахикардия, сигнификантно по-лоши при индуцируемост на неклинична тахикардия и най-лоши при индуцируемост и на клиничната КТ [9, 24]. При единия от двамата починали пациенти с финално индуцирана неклинична КТ, макар причината за смъртта да не е ясна, има голяма вероятност тя да е ритъмна. Обратно, до момента неиндуцируемите пациенти са живи и нямат документиран рецидив.

### Ограничения

Броят на пациентите е малък, проучването е еднотраншево и ретроспективно, но все пак целта му е да покаже неинцидентен собствен опит, какъвто до момента няма публикуван в страната.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Това е първото в страната проучване на катетърната аблация при пациенти с рецидивираща КТ след долен МИ с ЛК аневризма. То показва, че

радиофреквентната катетърна аблация на постинфарктна камерна тахикардия е осъществима и с много добри средносрочни резултати. При наличните ограничения от НЗОК за вторична превенция с ICD катетърната аблация позволява ефективно намаляване на рецидивите на КТ.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

### Библиография

1. Трайков В, Гелев В. Перикарден достъп след интраперикардна инфузия на въглероден диоксид за мепинг и катетърна аблация на камерни тахикардии при структурни сърдечни заболявания – описание на два случая и обзор на литературата. *Българска кардиология*, 2018;24(2):79-86.
2. Шалганов Ч, Протич М, Балабански Т, Стоянов М. Катетърна аблация при рецидивираща камерна тахикардия при подлежаща аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия – визуализиране на аритмогенния субстрат и кръга на аритмията чрез електроанатомичен мепинг. *Българска кардиология*, 2009;15(3):53-56.
3. Шалганов Ч, Стоянов М. Катетърна аблация на постинфарктна камерна тахикардия – първи случай в България. *Българска кардиология*, 2015;21(2):38-42.
4. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*, 2018;72(14):e91-e220.
5. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace*, 2019;21(8):1143-1144eo.
6. Di Biase L, Burkhardt JD, Lakkireddy D, et al. Ablation of stable VTs versus substrate ablation in ischemic cardiomyopathy: the VISTA randomized multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66(25):2872-2882.
7. Dinov B, Fiedler L, Schönbauer R, et al. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) study. *Circulation*, 2014;129(7):728-736.
8. Fernández-Armenta J, Penela D, Acosta J, et al. Substrate modification or ventricular tachycardia induction, mapping, and ablation as the first step? A randomized study. *Heart Rhythm*, 2016;13(8):1589-1595.
9. Ghanbari H, Baser K, Yokokawa M, et al. Noninducibility in postinfarction ventricular tachycardia as an end point for ventricular tachycardia ablation and its effects on outcomes: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014;7(4):677-683.
10. Hsieh CHC, Chia EA, Huang K, et al. Evolution of ventricular tachycardia and its electrophysiological substrate early after myocardial infarction: an ovine model. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013;6(5):1010-1017.
11. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*, 2003;361(9351):13-20.
12. Kennedy HL, Goldberg RJ, Szklo M et al. The prognosis of anterior myocardial infarction revisited: a community-wide study. *Clin Cardiol*, 1979;2:455-460.
13. Kumar S, Sivagangabalan G, Thiagalingam A, et al. Effect of reperfusion time on inducible ventricular tachycardia early and spontaneous ventricular arrhythmias late after ST elevation myocardial

infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart Rhythm*, 2011;8(4):493-499.

14. Maisel AS, Gilpin E, Hoit B, et al. Survival after hospital discharge in matched populations with inferior or anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1985;6(4):731-736.

15. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, et al. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation*, 2000;101(11):1288-1296.

16. Martinez BK, Baker WL, Konopka A, et al. Systematic review and meta-analysis of catheter ablation of ventricular tachycardia in ischemic heart disease. *Heart Rhythm* (article in press), published online May 10, 2019. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.04.024.

17. Natale A, Raviele A, Al-Ahmad A, et al. Venice Chart international consensus document on ventricular tachycardia/ventricular fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010;21(3):339-379.

18. Penela D, Acosta J, Andreu D, et al. Identification of the potentially arrhythmogenic substrate in the acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart Rhythm*, 2017;14(4):592-598.

19. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Andrea Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ven-

tricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 2015;36(41):2793-2867.

20. Shalghanov TN, Traykov VB, Protich MM, et al. Substrate-based catheter ablation in previously undiagnosed arrhythmogenic right ventricular dysplasia by means of an electroanatomic mapping system using cutaneous patches. *Cardiol J*, 2008;15(6):567-568.

21. Soejima K, Stevenson WG, Maisel WH, et al. Electrically unexcitable scar mapping based on pacing threshold for identification of the reentry circuit isthmus feasibility for guiding ventricular tachycardia ablation. *Circulation*, 2002;106(13):1678-1683.

22. Stevenson WG, Sager PT, Natterson PD, et al. Relation of pace mapping QRS configuration and conduction delay to ventricular tachycardia reentry circuits in human infarct scars. *J Am Coll Cardiol*, 1995;26(2):481-488.

23. Stevenson WG, Weiss JN, Wiener I, et al. Fractionated endocardial electrograms are associated with slow conduction in humans: evidence from pace-mapping. *J Am Coll Cardiol*, 1989;13(2):369-376.

24. Yokokawa M, Kim HM, Baser K, et al. Predictive value of programmed ventricular stimulation after catheter ablation of post-infarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65(18):1954-1959.

## ЛЕВОКАМЕРНА ПСЕВДОАНЕВРИЗМА СЛЕД ОСТЪР МИОКАРДЕН ИНФАРКТ

*В. Василев, Хр. Рахман, Г. Начев*

*Клиника по кардиохирургия, УМБАЛ "Св. Георги" – Пловдив*

## LEFT VENTRICULAR PSEUDOANEURYSM AFTER AN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

*V. Vasilev, Hr. Rahman, G. Nachev*

*Department of Cardiac Surgery, "Sv. Georgi" University Hospital – Plovdiv*

### Резюме.

Левокамерната псевдоаневризма е сравнително рядко срещано клинично състояние, но с много висок животозастрашаващ риск, при което се препоръчва бърза и своевременна хирургична интервенция. Тя се получава най-често като усложнение от прекаран миокарден инфаркт, който води до руптура през свободната стена на лявата камера, като впоследствие се покрива единствено от висцералния лист на перикарда – епикард, без участие на миокард в стената на псевдоаневризмата. Други причини за развитието на левокамерни псевдоаневризми могат да бъдат прекарани инфекции на сърцето и сърдечни травми. Повечето пациенти са с клинична изява на сърдечна недостатъчност: диспнея, гръдна болка, като 10% от пациентите са асимптомни. Представяме клиничен случай на 54-годишен мъж с данни за артериална хипертония, сърдечна недостатъчност III ф.к. по NYHA и установена коронарна болест от 2010 г. Многократно проведени инвазивни изследвания с извършване на балонна дилатация и многократни стентирания (BMS x 2 – RCA, BMS x 3 – RCx). През май 2018 г., пациентът е с изява на остър преден миокарден инфаркт и в условия на спешност се извършва балонна дилатация на LAD, без данни за левокамерна псевдоаневризма. Шест месеца по-късно пациентът съобщава за припадък със загуба на съзнание и постъпва по спешност в регионална болница. От извършената коронарография се установява: 70% стеноза на LAD в проксимален и оклузия в медиален сегмент, митрална регургитация III ст., и апикална псевдоаневризма с неясна давност. Пациентът е насочен към клиниката по кардиохирургия за оперативна интервенция.

### Ключови думи:

левокамерна псевдоаневризма, миокарден инфаркт, компютърна томография

### Адрес

Д-р Валентин Василев, Клиника по кардиохирургия, УМБАЛ „Свети Георги“, бул. „Пещерско шосе“ 66,

### за кореспонденция:

4000 Пловдив

### Abstract.

Left ventricular (LV) pseudo-aneurysm is a rare clinical condition that could be with high life-threatening risk, and early surgical intervention is recommended. It occurs as a result of severe complication of acute myocardial infarction and leads to the free wall rupture of the left ventricle, which is only sealed by epicardium and fibrous tissue, without any myocardium. Other causes of LV pseudo-aneurysms are: cardiac trauma and infections. The majority of patients have clinical manifestation of heart failure – dyspnea, chest pain while 10% of patients are asymptomatic. We report the case of a 54-year-old man with arterial hypertension, NYHA III class HF and ischemic heart disease to have been diagnosed and followed since 2010. Redo coronary angiography and balloon dilatations and intra-coronary redo stenting (BMS x 2 – RCA, BMS x 3 – RCx). In May 2018 the patient had clinical manifestation of acute anterior myocardial infarction and an emergency dilatation of the LAD was performed, but there were no data of any LV pseudo-aneurysm, yet. Six months after this emergency event, the patient reported an episode of loss of consciousness and this necessitated to have been emergency transferred to a regional general hospital. From the coronary angiography 70% stenosis of LAD in proximal segment and occlusion in medial segment, mitral regurgitation III st. and apical left ventricular pseudo-aneurysm with unknown history were detected and confirmed. The patient has been appointed for cardiac surgical procedure.

### Key words:

left ventricular pseudoaneurysm, myocardial infarction, computed tomography

### Address

### for correspondence:

Valentin Vasilev, MD, Clinic of Cardiac Surgery, UMHAT "Sv. Georgi", 66 Peshtersko shose Blv, Bg – 4000 Plovdiv

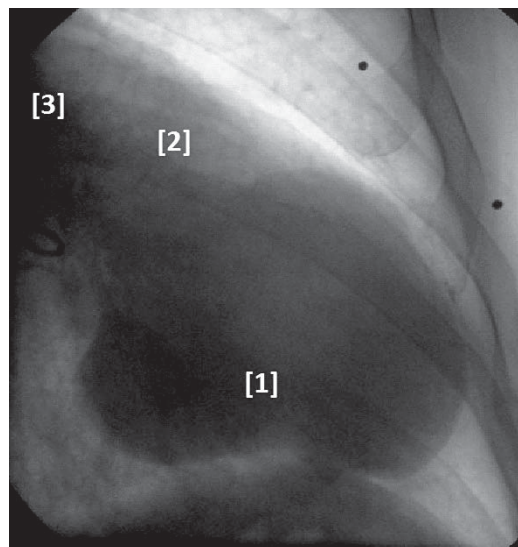
## Увод

Псевдоаневризмата на лявата камера е рядко срещано, но много тежко усложнение от прекаран миокарден инфаркт, в резултат на което се стига до руптура на сърдечната стена [1]. Клинично могат да се изявят с проява на сърдечна недостатъчност, ритъмно-проводни нарушения, внезапна сърдечна смърт, а в някои случаи остават асимптомни и се откриват като случайна клинична находка. Псевдоаневризмите се характеризират с бърз растеж, тясна шийка и голям аневризмален сак. Необходимо е разграничаването между истинска аневризма, стената на която е изградена от трите сърдечни слоя, докато псевдоаневризмите са изградени само от епикард [2]. Тази разлика определя и по-нататъшното терапевтично поведение. Истинските аневризми подлежат на клинично проследяване, докато псевдоаневризмите са показани за спешна оперативна интервенция. Нелекувана левокамерна псевдоаневризма крие висок риск от руптура и внезапна сърдечна смърт. В диагностичен план Ехо-КГ е достъпен, неинвазивен метод за визуализиране на псевдоаневризма. Други методи за уточняването им са коронарографията и компютърната томография [3].

## Клиничен случай

В клиниката по кардиохирургия към УМБАЛ „Свети Георги“ – Пловдив, постъпва мъж на 54 г. с данни за дългогодишна артериална хипертония, сърдечна недостатъчност III ф.к. по NYHA и установена коронарна патология от 2010 г. През годините са извършени неколкостепенни инвазивни изследвания, балонни дилатации и поставяне стентове на коронарните артерии (RCA x 2, RCX x 3). През май 2018 г. – прекаран преден миокарден инфаркт, като в условия на спешност е извършена балонна дилатация на LAD, без данни за левокамерна аневризма. Шест месеца по-късно пациентът е с клинична изява на припадък със загуба на съзнание, в условия на спешност постъпва в регионална болница. От извършената коронарография се установява 70% стеноза на LAD в проксимален сегмент и оклузия в медиален сегмент, митрална регургитация – III ст., и се визуализира апикална левокамерна псевдоаневризма, с неясна давност (фиг. 1).

Пациентът е насочен за оперативна интервенция в ускорен порядък.



Фиг. 1. Предоперативна вентрикулография – 1 – аневризмален сак, 2 – аневризмална шийка, 3 – лява камера

От статуса при постъпването пациентът е в задоволително общо състояние, нормална оцветка на кожа и видими лигавици. Бял дроб – двустранно везикуларно дишане, без хрипове. Изследванията на сърдечно-съдовата система показаха – сърдечна честота – 78 уд./min, артериално налягане – 110/80 mm Hg, изместен сърдечен връх аксиларно. Корем – мек, неболезнен, със запазена перисталтика. Крайници – без отоци. От лабораторните изследвания с данни за анемия (табл. 1). От ЕКГ – отрицателни Т-вълни в AVL, V1, V2 – отвеждания. Патологични R-зъбец – V3 – V6 (фиг. 2).

Таблица 1. Предоперативни лабораторни изследвания

ПКК	Hb – 113	Ht – 0,36	Er – 4,17	Leuc – 12,7	Thromb – 363
Коагулограма	ПВ – 74,6%	ИНР – 1,1	АПТТ – 23,3	Фиб – 5,0	
Биохимия	Тропонин – 13,5	КК-МБ – 32	ЛДХ – 482	ХБДХ – 203	

Ехо-КГ визуализира голяма аневризма на лява камера с размери 7,2/8,5 cm със съмнение за тромбоза (фиг. 3).

Компютърната томография показва наличието на апикална аневризма с размери 8,7/10 cm, контурирана от перикард с прекъсване на миокарда в областта на шийката. Ширина на шийката 2,8 cm. Находка с характеристика на псевдоаневризма (фиг. 4).

На кардиохирургичен консилиум пациентът бе обсъден като показан за извършване на оперативна интервенция. Интраоперативно след извършване на надлъжна стернотомия се установи голяма

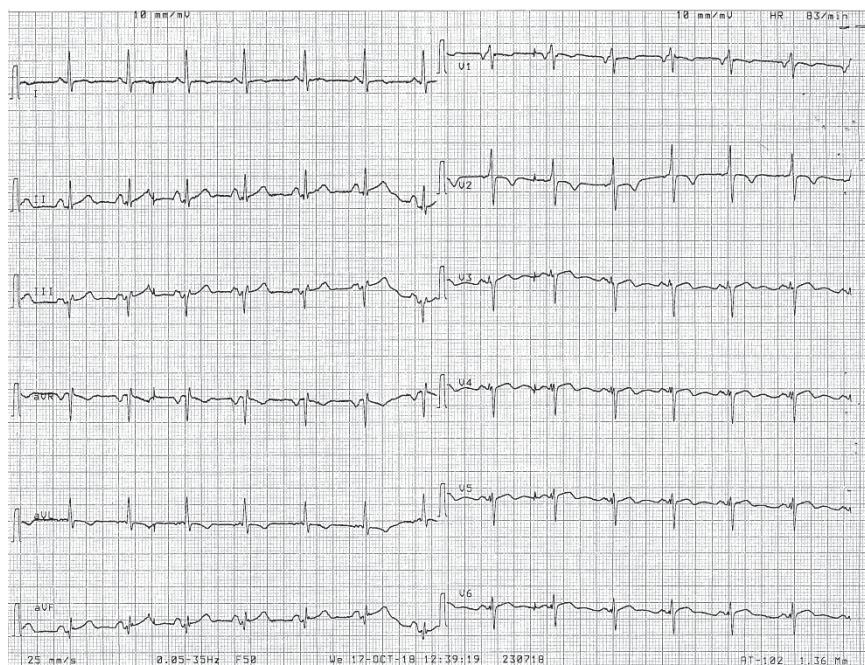


върхова псевдоаневризма (фиг. 5 – А, Б). В условия на екстракорпорално кръвообращение се отпрепарира и резецира до витален миокард. Полученият голям дефект на лявата камера се затвори на два етажа. С единични нерезорбируеми конци се затвори първият етаж на дефекта през подсилени синтетични ленти. Вторият етаж се затвори с обвивен шев (фиг. 6). Впоследствие се извърши пластика на митрална клапа и един артериокоронарен байпас (LAD – LIMA). Следоперативният период протече гладко. Без прояви на сърдечна недостатъчност.

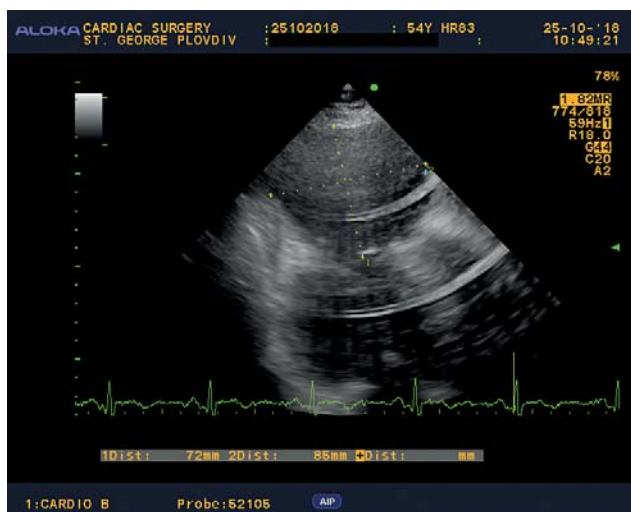
Оптимално рехабилитиран и изписан на деветия следоперативен ден. Един месец след изписването се проведе контролна компютърна томография (фиг. 7).

### Обсъждане

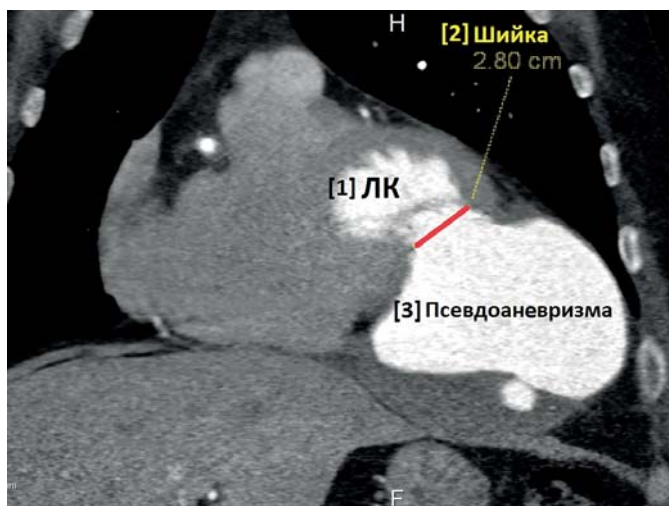
Лewокамерните аневризми се получават в резултат най-често от прекаран трансмурален инфаркт и по-рядко вследствие на сърдечна травма или прекарана сърдечна инфекция. Рискови факто-



Фиг. 2



Фиг. 3. Трансторакална ехокардиография – привърхова левокамерна аневризма



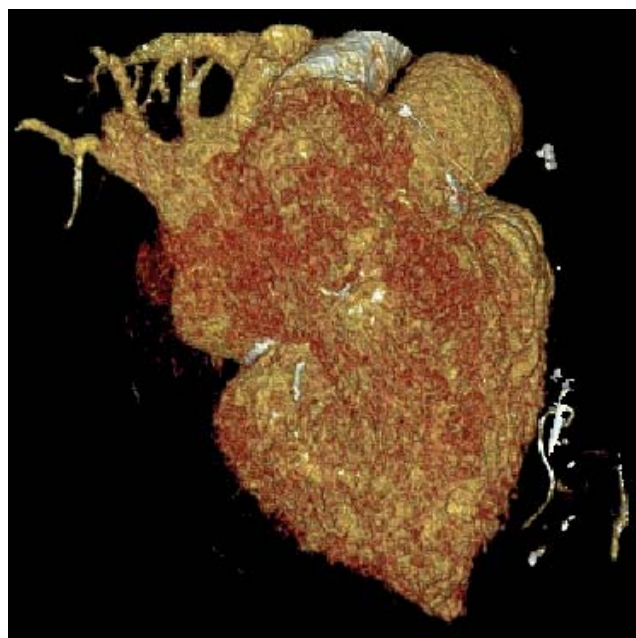
Фиг. 4. Предоперативно КТ (с контрастно усиливане) изследване: Визуализира се апикална левокамерна псевдоаневризма (1. Лева камера, 2. Аневризмална шийка, 3. Аневризмален сак)



А Б  
Фиг. 5 (А и Б). Интраоперативна находка на апикална левокамерна псевдоаневризма и резекция на аневризмален сак



Фиг. 6. Линеарна пластика на лявата камера с подсилване стената на лява камера със синтетични ленти



Фиг. 7. Постпроцедурна КТ реконструкция, представяща ремоделирана лява камера

ри за тяхното развитие са артериална хипертония, преживян миокарден инфаркт, напреднала възраст, женски пол. Истинските аневризми представляват зони на изтънен миокард, които са дискинетични, като стената им е изградена от всички сърдечни слоеве, докато левокамерните псевдоаневризми се характеризират с руптура на миокарда и екстравазация на кръв, която впоследствие се покрива единствено с епикард. Обикновено имат бърз растеж и тясна шийка, като се локализируют по-често по задно-латералната стена на лявата камера, за разлика от тях истинските аневризми се срещат по-често по предна стена и апикално и имат широка шийка.

Левокамерните псевдоаневризми имат висок риск от руптура (35-40%), което определя хирургичната интервенция като първи избор на лечение [7].

Клинично могат да се изявят с прояви на сърдечна недостатъчност (36%), гръдна болка (30%), диспнея (25%), асимптомно (10%), а в 3% с изява на внезапна сърдечна смърт, камерни аритмии или тромбоемболизъм [4]. Диагностицирането на левокамерните псевдоаневризми може да е трудно, особено при асимптомни пациенти или с изява на неспецифични симптоми. В клинично проучване при 48% от 52-ма пациенти диагнозата левокамерна псевдоаневризма се поставя случайно [8].



Ранната диагноза е от изключително значение за определяне на правилното лечебно поведение. Трансторакалната ехокардиография е лесен и достъпен неинвазивен метод за ранна и бърза диагностика. При нея се прави сравнение между диаметъра на шийката и самата аневризма. В серии от ехокардиографии е установено, че това съотношение при псевдоаневризмите е 0,25/0,50, докато при истинските аневризми е 0,90/1,0 [9]. Други методи за диагностично уточняване са трансезофагеална ехокардиография, контрастната компютър-томография, левокамерна вентрикулография [5]. Разграничаването на истинските от псевдоаневризмите определя по-нататъшното лечение. Истинските аневризми може да се третират консервативно, докато при левокамерните псевдоаневризми хирургичната интервенция е първи метод на избор за лечение поради високия риск от руптура и смъртност.

В представения клиничен случай, предвид анамнезата за прекаран преден миокарден инфаркт шест месеца по-рано, той може да се посочи като първоизточник на левокамерната псевдоаневризма. Пациентът е с установена левокамерна псевдоаневризма, оклузия на LAD и високостепенна митрална регургитация, което определя хирургичния подход като първи избор на лечение. С напредване на новите хирургични техники периперативната смъртност на пациенти след резекция на левокамерна псевдоаневризма в комбинация с митрална валвулопластика значително намалена (< 10%).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лewокамерните псевдоаневризми се срещат рядко, но се наблюдават все по-често с развитието на новите методи за диагностика. Това налага прецизна клинична оценка на всеки случай със сърдечни оплаквания за определяне на най-доброто лечение [6].

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография

1. Вълчев З, Стоев Хр. Клиничен случай на интраоперативна руптура на левокамерна аневризма. Българска кардиология, 2018;24(3): 64-67.
2. Баев Б, Петков Д, Николов Д, Начев Г. Хирургично лечение на левокамерните аневризми. Хирургия, 2006; 60:15-8.
3. Георгиев Б. Стабилна стенокардия (част 1). Диагностика. Наука кардиология 2012; 23(4): 261-276.
4. Гочева Н. Ишемична болест на сърцето. Кардиология. Том II, Под ред. И. Томов. Ст. Загора, Значение, 2003, 325-372.
5. Frances C, Romero A, Grady D. Left ventricular pseudoaneurysm. J Am Coll Cardiol, 1998;32(3):557-61
6. Si D, Shi K, Gao D et al Ruptured left ventricular pseudoaneurysm in the mediastinum following acute myocardial infarction. Eur J Med Res. 2013;18:2.
7. Nurozler F, Kutlu T, Küçük G. False aneurysm of the left ventricle following myocardial infarction: an unusual location. Cardiovasc J Afr. 2007;18(6):380-2.
8. Niimura H, Mito T, Matsunaga A, et al. Left ventricular pseudoaneurysm following acute myocardial infarction. Intern Med. 2006;45(21):1221-3.
9. Contuzzi R, Gatto L, Patti G, et al. Giant left ventricular pseudoaneurysm complicating an acute myocardial infarction in patient with previous cardiac surgery: a case report. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2009;10(1):81-4.

**сп. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ**

ИЗДАНИЕ НА



**ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ**

**ISSN 1310 – 7488**

Списание се обработва във:

Excerpta Medica

БД Българска медицинска литература

**Организационен секретар:** *Св. Цветанова, e-mail: [svetlacim@abv.bg](mailto:svetlacim@abv.bg)*

**Езикова редакция:** *Св. Цветанов*

**Корекция:** *Д. Танчева*

**Редакция на англ. резюмета:** *В. Колев*

**Страниране:** *Д. Александрова, Дизайн на корица:* *Д. Николова*

**Печатни коли:** *6,5*

**Печат:** *"Манта принт" ООД*