

# 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> Новости в антиагрегантната терапия при болните с коронарни интервенции.....              | 5  |
| <i>С. Куртев, Д. Василев.</i> ЕКГ предиктори за отговор към сърдечна ресинхронизираща терапия.....         | 12 |
| <i>С. Марчев.</i> Антикоагулантна терапия при пациенти с исхемична болест на сърцето в синусов ритъм ..... | 19 |

### АВТОРСКИ СТАТИИ

|  |    |
|--|----|
| <i>Ч. Шалганов, М. Стоянов, Б. Кунев.</i> Влияние на хепариновия мост върху продължителността на болничния престой при перорално антикоагулирани пациенти, подложени на катетърна аблация за предсърдно мъждене и трептене .....     | 24 |
| <i>Р. Чернева, Ж. Чернева.</i> Десният, или правилният, път към лявата камера при пациенти с нетежка хронична обструктивна белодробна болест – ехокардиографски предиктори за стрес-индуцирана левокамерна диастолна дисфункция..... | 31 |

### ГОСТ АВТОРИ

|  |    |
|--|----|
| <i>З. Въжев, Д. Господинов, Хр. Стоев, К. Димитров.</i> Екстракорпорална мембранна оксигенация и приложението ѝ при кардиогенен и посткардиотомен циркулаторен шок ..... | 43 |
| <i>Н. Цонев, Д. Вълдева, К. Тончева, Д. Звездов.</i> Употреба на антикоагуланти и антиагреганти при ендоскопски процедури.....   | 48 |

### ОТЗВУК ОТ КОНГРЕСИ

|  |    |
|--|----|
| <i>Св. Цонев.</i> XXIII конгрес на Европейското дружество по сърдечно-съдово изобразяване, Виена, 2019 ..... | 57 |
|--|----|

## CONTENTS

### REVIEWS

|   |    |
|---|----|
| <i>Pl. Gatzov.</i> News in the antiplatelet therapy in patients with coronary interventions.....          | 5  |
| <i>S. Kurtev, D. Vasilev.</i> ECG predictors for response to cardiac resynchronization therapy .....      | 12 |
| <i>S. Marchev.</i> Anticoagulation therapy in patients with coronary artery disease in sinus rhythm ..... | 19 |

### ORIGINAL ARTICLES

|  |    |
|--|----|
| <i>T. Shalганov, M. Stoyanov, B. Kunev.</i> Impact of heparin bridging on the length of the hospital stay of orally anticoagulated patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation and atrial flutter..... | 24 |
| <i>R. Cherneva, Z. Cherneva.</i> The "right way" to the left chamber in non-severe COPD – echocardiographic predictors for stress induced left ventricular diastolic dysfunction.....                                      | 31 |

### GUEST AUTORS

|   |    |
|---|----|
| <i>Z. Vazhev, D. Gospodinov, Hr. Stoev, K. Dimitrov.</i> Extracorporeal membrane oxygenation and its application in cardiogenic shock and postcardiotomy circulatory shock..... | 43 |
| <i>N. Tsonev, D. Vandeva, K. Toncheva, D. Zvezdov.</i> Anticoagulant and antiplatelet therapy in periprocedural period of gastrointestinal endoscopy .....                      | 48 |

### AN INTERPRETATION OF CONGRESSES

|  |    |
|--|----|
| <i>Sv. Tzonev.</i> XXIII Congress of the European Association of Cardiovascular Imaging, Vienna, 2019..... | 57 |
|--|----|

## сп. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ НА



ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

ISSN 1310 – 7488

Списанието се обработва във:

Excerpta Medica

БД Българска медицинска литература

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

## ЗА СПИСАНИЕТО

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

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

## ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

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

**Гл. редактор – 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.

## НОВОСТИ В АНТИАГРЕГАНТНАТА ТЕРАПИЯ ПРИ БОЛНИТЕ С КОРОНАРНИ ИНТЕРВЕНЦИИ

Пл. Гацов<sup>1,2</sup>

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

## NEWS IN THE ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY INTERVENTIONS

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

<sup>1</sup>Medical University – Pleven, <sup>2</sup>Second MHAT – Sofia

**Резюме.** Бързото развитие на интервенционалната кардиология е свързано с усъвършенстване както на използваните устройства, така и на прилаганата съпътстваща медикаментозна терапия. Придружаващата антитромботична терапия претърпя съществено развитие през последните 25 години, с навлизането на нови медикаменти и терапевтични стратегии. Това доведе до съществено намаляване на свързаните с коронарните интервенции нежелани събития като обща и съдечно-съдова смъртност, миокарден инфаркт, стент-тромбоза и повторна интервенция на третираната артерия. Целта на настоящата публикация е да се представи кратък обзор на антиагрегантната терапия, придружаваща коронарните интервенции, както и да се разгледат някои от най-новите проучвания по темата.

**Ключови думи:** коронарна интервенция, антикоагулантна терапия, антиагрегантна терапия, стент-тромбоза, миокарден инфаркт, съдечно-съдова смърт

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

**Abstract.** The quick evolution of interventional cardiology is associated with a refinement of the used devices, and with the adjunctive medical therapy as well. The adjunctive anti thrombotic therapy underwent remarkable development during the last 25 years, with the introduction of new medications and therapeutic strategies. That led to a substantial decrease of the associated adverse events of the coronary interventions, as the total and cardio vascular mortality, myocardial infarction, stent-thrombosis and the repeat target vessel intervention. The aim of the current publication is to present a short review of the antiplatelet therapy supporting coronary interventions, and to review some of the newest trials in the field.

**Key words:** coronary intervention, anticoagulant therapy, antiplatelet therapy, stent thrombosis, myocardial infarction, cardiovascular death

**Address for correspondence:** Prof. Pl. Gatzov, DSc, Cardiology Clinic, Second MHAT, Bul. "Hristo Botev", 120, Bg – 1202 Sofia, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

### ВЪВЕДЕНИЕ

През 1968 г. Ч. Дотер и М. Джадкинс за пръв път осъществяват катетърна реканализация на илиачна артерия [31]. През 1977 г. А. Грюнциг извършва първата катетърна балонна коронарна ангиопластика, а през 1986 г., независимо един от друг, Ж. Пюел във Франция и У. Зигварт в Швейцария поставят за пръв път коронарни стентове. В България първата коронарна балонна дилатация е направена от Б.

Финков през 1988 г. През годините материалите, използвани в катетеризационните лаборатории, търпят постоянно усъвършенстване. От първоначална структура със сравнително дебели метални опори (стратове) и груба оплетка, стеновете се усъвършенстват както като материал (неръждаема стомана, нитинол, кобалт-хром, биоразградими полимери), така и като структура (дизайн на „затворена“ и „отворена“ клетка, бифуркационни и др.), начин на освобождаване (саморазгъващи се и монтирани

върху балон) и наличие на антипролиферативно/антитромботично покритие. Това усъвършенстване е продиктувано от нуждата за преодоляване на различни проблеми, свързани с коронарната интервенция и стентирането, като недостатъчна гъвкавост, недостатъчна радиална сила, опасности от рестеноза, ранно и късно тромбозирание и т.н. За преодоляване на проблемите с рестенозите основно значение имат промяната на дизайна на стентовете и покриването им с цитостатични вещества, с цел регулиране на възстановителните процеси на съда, с контролирано намаляване на неоинтималното разрастване. За преодоляване на опасността от тромбози на поставените стентове, основно значение има приложението на антикоагуланти по време на процедурата и на антиагреганти (антитромбоцитни медикаменти) преди, по време на и след процедурата [1]. В рамките на този обзор ще се спрем основно на антиагрегантната терапия, съпътстваща коронарните интервенции.

#### **Антикоагуланти или антиагреганти?**

Първоначалната перипроцедурна медикаментозна терапия, включваща хепарин, Аспирин, водно-солеви разтвори и дори калциеви антагонисти, като превенция на острата стент-тромбоза не дава добри резултати. Острите стент-тромбози са с неприемливо висока честота. Това дава тласък за изследването на нови подходи и медикаменти в съпътстващата коронарната интервенция терапия. Първият сериозен пробив в превенцията на стент-тромбозите е постигнат с комбинираната перипроцедурна терапия с Аспирин (потискащ синтеза на тромбоксан А2) и антиагреганта от тиенопиридиновата група тиклопидин. В рандомизирано проучване Shomig и сътр. сравняват ефекта на две комбинации – Аспирин, хепарин и фенпрокумон с Аспирин плюс тиклопидин, при болни, стентирани със стентове Palmaz-Schatz. Оклузия на стентирания съд настъпва в 0,8% при антиагрегантната комбинация Аспирин с тиклопидин, в сравнение с 5,4% в антикоагулантната група с хепарин и фенпрокумон [22]. Същата група, в многоцентровото рандомизирано проучване ISAR (The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen Trial) изследва ефекта на антикоагулантната терапия спрямо антиагрегантна с Аспирин и тиклопидин при болни, стентирани във фазата на остър миокарден инфаркт. Докато в групата с интензивно антикоагулантно лечение стент-оклузиите са 9,5%, то в тази с антиагрегантно лечение са 0% [23]. В продължаващ анализ на същото проучване, при болни с висок тромботичен риск, оклузиите на стентирания съд са били 11,5% в антикоагулантната група и 0% в групата, третирана с антиагреганти [24]. Впечатлението

за превъзходство на двойната антиагрегантна терапия с Аспирин и тиклопидин се затвърждава от проведените проучвания от различни колективи през следващите години [5, 27, 33]. Въпреки явните предимства на двойната антиагрегантна терапия след коронарно стентирание обаче, тревога предизвикват наблюденията за неблагоприятно въздействие на тиклопидина върху кръвотворенето и по-специално върху белия кръвен ред. Зачестяват съобщенията за неутропения, понякога прогресираща до агранулоцитоза с опасност от сепсис и дори смърт [3]. Това налага търсенето на нови медикаменти, притежаващи същия мощен антиагрегантен ефект, но без тези странични ефекти.

#### **Тиклопидин или клопидогрел?**

Такъв препарат е клопидогрел [21]. Bertrand и сътр. в голямото рандомизирано проучване CLASSICS сравняват безопасността и ефективността на комбинацията Аспирин плюс клопидогрел с тази на Аспирин плюс тиклопидин след коронарно стентирание [6]. Авторите установяват практически еднаква ефективност на двете комбинации по отношение на крайните сърдечно-съдови събития (сърдечна смърт, миокарден инфаркт и реваскуларизация) и значително по-добър профил на безопасност на комбинацията с клопидогрел – значително по-ниска честота на комбинираната крайна точка за безопасност голямо кървене, неутропения, тромбоцитопения и прекъсване на медикамента поради несърдечни нежелани събития. Mussa и сътр. при болни с коронарно стентирание също установяват сходни резултати по отношение на ефективност на комбинацията Аспирин с клопидогрел, спрямо Аспирин с тиклопидин, но със значимо по-малко случаи на неутропения, диария и кожно зачервяване [16]. Съществуват проучвания, които показват известно предимство на комбинацията Аспирин плюс тиклопидин спрямо Аспирин плюс клопидогрел по отношение на подострите стент-тромбози [8]. Също така, макар и много по-рядко, отколкото при тиклопидин, тромботична тромбоцитопенична пурпура може да възникне и при лечение с клопидогрел [4]. В крайна сметка, значително по-добрият профил на безопасност в съчетание със сходен профил на ефикасност налагат приложението на клопидогрел, в замяна на използването на тиклопидин.

#### **Време на приложение и оптимална насищаща доза на клопидогрел**

През следващите години въпросите за оптималната насищаща доза, времето на прилагането преди интервенцията и продължителността на приема на клопидогрел след това са обект на множество проучвания [10, 28, 29]. В крайна сметка се налага стано-



вището, че за редукция на нежеланите събития, на първо място ранната стент-тромбоза, насищащата доза от 300 mg клопидогрел би трябвало да се даде най-малко 3 часа преди стентиранието с цел постигане на оптимално потискане на тромбоцитната агрегация. Увеличението на насищащата доза на до 600 води до известна степен по-ранно настъпване и по-мощна изява на антиагрегантния ефект.

### Венозни антиагреганти

Необходимостта от максимална антиагрегация при спешни интервенции, особено в случаите на остър миокарден инфаркт с ST-елевация, както и проблемът с макар и рядката необходимост от оперативна интервенция – аортокоронарен байпас при болни, вече наситени с антиагреганти, при които периоперативната кръвозагуба може да бъде масивна и дори животозастрашаваща, подтиква учените към търсенето на по-бързо и по-кратко действащи антиагрегантни препарати. Такъв е интравенозният нетиенопиридинов аденозин трифосфатен аналог кангрелор. В двойнослепото, плацебо-контролирано проучване, Bhat и сътр. сравняват интравенозен кангрелор с плацебо в началото на перкутанна коронарна интервенция със стентиранието (общо 5362 болни). И при двете групи веднага след кангрелор или плацебо е даден 600 mg клопидогрел. Въпреки че общата крайна точка от смърт по всякаква причина, миокарден инфаркт и необходимост от нова реваскуларизация в рамките на 48 часа не достига статистически достоверна разлика между двете групи, в групата с кангрелор има достоверно по-малко стент-тромбози и смърт спрямо плацебо. Harrington и сътр. сравняват интравенозен кангрелор с перорален клопидогрел в 600 mg насищаща доза преди коронарната интервенция при болни с остър коронарен синдром [13]. При 8716 болни, приложението на кангрелор 30 min преди интервенцията и продължило 2 часа след това не показва предимства пред насищането с клопидогрел по отношение на сборната крайна точка от смърт, миокарден инфаркт и повторна реваскуларизация в рамките на 48 ч след интервенцията. В проучването CHAMPION PHOENIX обаче, Savender и сътр. показват намаление на периоперативните миокардни инфаркти с кангрелор в сравнение с клопидогрел [7]. В друг анализ, въз основа на данните от проучванията CHAMPION-PCI, CHAMPION-PLATFORM и CHAMPION-PHOENIX, Steg и сътр. стигат до заключението, че кангрелор, в сравнение с клопидогрел и плацебо, намалява прерипроцедурните тромботични усложнения на коронарните интервенции, но за сметка на увеличени случаи на кървене [26].

### Двойна или тройна антиагрегантна терапия?

В търсенето на по-бърз и пълен антиагрегантен ефект някои изследователи тестват приложението на тройна антиагрегантна терапия. Lee и сътр. сравняват действието на тройна антиагрегантна терапия (Аспирин, тиклопидин, цилостазол, или Аспирин, клопидогрел, цилостазол) с двойна терапия (Аспирин, тиклопидин, или Аспирин, клопидогрел) [15]. Авторите откриват по-ниска 30-дневна честота на стент-тромбозите в групите с тройна антиагрегантна терапия. В друго проучване Nap и сътр. установяват по-добри дългосрочни резултати от тройната антиагрегантна терапия с Аспирин, клопидогрел и цилостазол спрямо двойната от ацетизал и клопидогрел по отношение на комбинираната крайна точка от смърт, нефатален миокарден инфаркт, инсулт и реваскуларизация на целевия съд в рамките на едногодишен период [12]. Park и сътр. установяват сходни резултати при използването на тройна комбинация Аспирин, клопидогрел, цилостазол спрямо Аспирин и двойна доза клопидогрел [19].

### IIb/IIIa рецепторни антагонисти

Следващ етап от развитието на антиагрегантната терапия е прилагането на т.нар. IIb/IIIa рецепторни антагонисти. Тази група мощни интравенозни антиагреганти са нов етап в лечението на острия коронарен синдром. В клиничната практика от тях се използват абциксимаб, ептифибатид и тирофибан. Според Neumann и сътр. в обичайните използвани дози и трите медикамента имат сходен ефект като потискане на тромбоцитната агрегация [17]. Torol и сътр. изследват резултатите на 3 големи рандомизирани проучвания с абциксимаб (EPIC, EPILOG и EPISTENT), с общ брой 5799 болни, при които медикаментът е бил прилаган по време и в първите 12 часа след коронарната интервенция [32]. Най-дълго е било проследяването в проучването EPIC – 7 години. Първичната крайна точка – смърт поради всякакви причини, е достоверно по-малка в групата с абциксимаб спрямо плацебо, като намалението е с 20%. Според изследователите, едно сравнително кратко във времето (12 ч) лечение с медикамента има трайни и дългогодишни резултати. В двойнослепото, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване ESPRIT изследователите тестват ефекта от инфузията на IIb/IIIa тромбоцитния рецепторен инхибитор ептифибатид спрямо плацебо, при болни с коронарно стентиранието [11]. Проучването е прекратено предварително поради доказване на ефикасността на ептифибатид спрямо плацебо по отношение на първичната сборна крайна точка, включваща смърт, миокарден инфаркт, нужда от спешна

реваскуларизация на целевата артерия и нужда от „спасяваща“ (bail out) инфузия на IIb/IIIa рецепторен инхибитор. O'Shea и сътр. проследяват в дългосрочен план (12 месеца) резултатите от приложението на ептифибатид на включените в ESPRID болни и установяват намаляване с 24% на общата крайна точка смърт или реваскуларизация на целевия съд в третираната спрямо плацебо групата [18]. Третият широко използван IIb/IIIa тромبوциен инхибитор тирофибан е обект на множество проучвания. В двойнослепите рандомизирани и плацебо-контролирани проучвания PRISM и PRISM-PLUS при болни с остър коронарен синдром (нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт без Q-зъбец), интравенозното приложение на тирофибан, добавен към ацетизал и хепарин, показва редуция на случаите на миокардна исхемия спрямо плацебо. В двойнослепото, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване RESTORE 2138 пациенти с остър коронарен синдром, подложени на коронарна интервенция, получават стандартна доза ацетизал и хепарин, биват рандомизирани за интравенозен тирофибан (болус и последваща 36-часова инфузия) или плацебо (RESTORE investigators). При проследяването тирофибан намалява случаите на ранно тромбозирание на стента, но тази разлика се стопява при 30-дневното проследяване. Според други изследователи, високодозовият режим на приложение на тирофибан намалява случаите на тромботични и исхемични инциденти при интервенирани болни с остър коронарен синдром [34]. Хиунг и сътр. в обширен метаанализ сравняват интракоронарното спрямо интравенозното приложение на тирофибан при интервенирани болни и докладват подобрен кръвоток в третираната артерия, както и по-малко големи нежелани събития при интракоронарното му приложение [37].

### Прасугрел и тикагрелор

В многоцентровото, рандомизирано, двойнослепо проучване PLATO (L. Wallentin) пероралният директно действащ инхибитор на аденозин дифосфатния рецептор P2Y12 тикагрелор е тестван срещу клопидогрел при болни с ОКС [35]. Тикагрелор е мощен, обратим тромбоцитен инхибитор, който за разлика от клопидогрел не изисква трансформация в черния дроб, за да стане ефективен антиагрегант. Рандомизирани са 18 624 пациенти, постъпили с ОКС със или без ST-елевация. Дозировката на тикагрелор е била 180 mg насищаща доза, с последващ 2 пъти по 90 mg прием дневно, а на клопидогрел – 300 до 600 mg насищаща доза, със 75 mg дневна поддържаща доза. При 12-месечното проследяване при болните на тикагрелор има сигнификантно по-малко случаи на смърт по

всякаква причина, смърт по сърдечно-съдови причини и миокарден инфаркт, но не и мозъчен инсулт. Случаите на голямо кървене, включително на вътречерепен кръвоизлив, обаче са по-чести при групата на тикагрелор. Това не е важно за случаите на кървене, свързано с аортокоронарен байпас хирургия. Две години по-рано (2007 г.) в проучването TRITON-TIMI 38, изследователите сравняват ефекта на прасугрел (антиагрегант от тиенопиридиновата група) с клопидогрел при болни с ОКС, при които предстои коронарна интервенция. Рандомизирани са общо 13 608 пациенти с умерен до висок риск, в две рамена съответно на прасугрел 60 mg насищаща доза и 10 mg дневно поддържаща доза, или клопидогрел 300 mg насищаща и 75 mg дневно поддържаща доза [36]. Първичната сборна крайна точка е смърт по сърдечно-съдови причини, нефатален миокарден инфаркт и исхемичен мозъчен инсулт. Освен достоверно понижение на първичната крайна точка (9,9% за прасугрел спрямо 12,1% за клопидогрел,  $p < 0,001$ ), се установява още сигнификантно намаляване на случаите на миокарден инфаркт, реваскуларизация на целевата артерия и стент-тромбоза. Това обаче е за сметка на значимо повече случаи на голямо кървене (нефатално и фатално) в групата на прасугрел. През следващите години са проведени множество проучвания, тествачи ефекта на прасугрел и тикагрелор както при болни със стабилен коронарен синдром [9, 14], така и при остър коронарен синдром [2, 30]. Като цяло, с изключение на някои съобщения за проучвания сред корейска популация, данните показват превъзходство на прасугрел и тикагрелор, спрямо клопидогрел, по отношение на обичайните нежелани събития – смърт, миокарден инфаркт и стент-тромбози, при различно по степен (от малко до практически никакво) увеличение на сериозните случаи на кървене.

### Нови проучвания

В наскоро публикуваното, иницирано от изследователите проучване ISAR-REACT 5 (S. Schurke и сътр.) за пръв път се сравняват пряко един с друг тикагрелор и прасугрел при болни с остър коронарен синдром, при които е планирано инвазивно изследване [25]. Проучването е уникално по дизайн. От първоначално подбраните 8434 болни с ОКС (в това число болни с нестабилна стенокардия, ОМИ със и без ST-елевация), на критериите за включване и изключване отговарят 4018, които биват рандомизирани в две рамена – 2012 болни в групата, насочена за лечение с тикагрелор, и 1006 в тази с прасугрел. И в двете групи болните получават и 100 mg ацетизал. В групата, определена за тикагрелор,

медикаментът се дава преди коронарографията, а в тази с прасугрел – след ангиографията при болните без STEMI, при вече позната анатомия. Това прави броя на пациентите, лекувани в двете групи, различен – 1985 от 2012 (98,7%) получават тикагрелор, докато прасугрел получават 1728 от 2006 (86,1%) болни. Статистическият анализ в проучването е направен на базата на всички болни, при които се е предполагало прилагане на лечението (intention-to-treat ratio). Сборната крайна точка за ефикасност на лечението е смърт, миокарден инфаркт и инсулт, в рамките на 1 година. Основната крайна точка за безопасност е кървене. Въпреки че проучването е конструирано, за да потвърди тезата, че тикагрелор, даден преди коронарографията, ще бъде по-ефикасен от прасугрел, даден след коронарографията, резултатите показват статистически значимо предимство за прасугрел с 6,9% достигнати крайни точки при проследяването, в сравнение с 9,3% за тикагрелор ( $p = 0,006$ ), при това без съществена разлика в случаите на кървене в двете групи. Най-съществено е намалението на миокардните инфаркти в групата с прасугрел (4,8 спрямо 3,0%). Проучването връща на дневен ред дискусиата както за предимствата на единия медикамент спрямо другия, така и за стратегията на антиагрегантната терапия при болните с ОКС, наклонявайки везните към подход, при който в случаите на ОКС без ST-елевация антиагрегантната терапия да бъде прилагана след уточняването на коронарната анатомия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антитромбозната терапия при болни, подложени на коронарна интервенция, търпи непрекъснато развитие. Това развитие, успоредно с усъвършенстването на техниките на интервениране и на коронарните стентове през последните години, доведе до значително по-благоприятни резултати при тези болни, със съществено намаляване на нежеланите събития като смърт, миокарден инфаркт, стент-тромбоза и повторна интервенция на целевата артерия. Новите, мощни и с предсказуем ефект антиагреганти, като прасугрел и тикагрелор, заемат своето важно място в терапията, особено при болните с остър коронарен синдром. Продължават търсенията с цел намиране на оптималната антиагрегантна стратегия при тези болни.

---

С подкрепата на фирма Гедеон-Рихтер

## Библиография

1. Гацов П. Фармакотерапия, съпътстваща перкутанната коронарна интервенция. Профилактика, диагностика, терапия. Под ред. на доц. Н. Гочева и д-р Б. Георгиев. „Хавитис“ 2008, 94-98.

2. Almedro-Delia M, Garcia-Alcantara A, Torre-Prados MV, et al. Safety and efficacy of prasugrel and ticagrelor in acute coronary syndrome. Results of the real world multicenter registry.

3. Balbir A1, Odeh M, Atlas D, Oliven A. Ticlopidine-induced neutropenia Harefuah, 1996, 130(12):822-4

4. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. N Engl J Med 2000; 342:1773.

5. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. Circulation 1998; 98:1597.

6. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). Circulation 2000; 102:624.

7. Cavender MA, Bhatt DL, Stone GW, et al. Consistent Reduction in Periprocedural Myocardial Infarction With Cangrelor as Assessed by Multiple Definitions: Findings From CHAMPION PHOENIX (Cangrelor Versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition). Circulation 2016; 134:723.

8. Dangas G, Mehran R, Abizaid AS, et al. Combination therapy with aspirin plus clopidogrel versus aspirin plus ticlopidine for prevention of subacute thrombosis after successful native coronary stenting. Am J Cardiol 2001; 87:470.

9. Dayoub E, Nathan A, Khatana S, et al. Use of prasugrel and ticagrelor in stable ischemic heart disease after percutaneous coronary interventions. 2009-2016. Circ Cardiovasc Interv. 2019; 12(1):e007434.

10. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading versus routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. J Am Coll Cardiol 2010; 56:550.

11. ESPRIT Investigators. Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2000; 356:2037.

12. Han Y, Li Y, Wang S, et al. Cilostazol in addition to aspirin and clopidogrel improves long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: a randomized, controlled study. Am Heart J 2009; 157:733.

13. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. N Engl J Med 2009; 361:2318.

14. Krishnamurthy A, Keeble C, Anderson M, et al. Correction: Real world comparison of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor in patients undergoing primary percutaneous coronary interventions. BMJ, 2019; <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2018-000951>

15. Lee SW, Park SW, Hong MK, et al. Triple versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting: impact on stent thrombosis. J Am Coll Cardiol 2005; 46:1833.

16. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. Circulation 1999; 99:2364.

17. Neumann FJ, Hochholzer W, Pogatsa-Murray G, et al. Antiplatelet effects of abciximab, tirofiban and eptifibatid in patients undergoing coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1323.

18. O'Shea JC, Buller CE, Cantor WJ, et al. Long-term efficacy of platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention. JAMA 2002; 287:618.

19. Park KW, Kang SH, Park JJ, et al. Adjunctive cilostazol versus double-dose clopidogrel after drug-eluting stent implantation:



the HOST-ASSURE randomized trial (Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis-Safety & Effectiveness of Drug-Eluting Stents & Anti-platelet Regimen). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(9):932-42.

20. PRISM-PLUS investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998 May 21;338(21):1488-97.

21. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation*, 1999; 100:1667-72.

22. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334:1084.

23. Schömig A, Neumann FJ, Walter H, et al. Coronary stent placement in patients with acute myocardial infarction: comparison of clinical and angiographic outcome after randomization to antiplatelet or anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:28.

24. Schühlen H, Hadamitzky M, Walter H, et al. Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz stent placement: analysis of a prospective risk stratification protocol in the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) trial. *Circulation* 1997; 95:2015- 21.

25. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. for The ISAR – REACT 5 Trial investigators. Ticagrelor or Prasugrel for in Patients with Acute Coronary Syndromes. *NEJM*, September 1, 2019, DOI:10.1056/NEJMoa.1908973.

26. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013; 382:1981.

27. Steinhubl SR, Ellis SG, Wolski K, et al. Ticlopidine pretreatment before coronary stenting is associated with sustained decrease in adverse cardiac events: data from the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting (EPISTENT) Trial. *Circulation* 2001; 103:1403.

28. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous

coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411.

29. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, et al. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:939.

30. Taek A, Seok-Woo S, Lim C, et al. Comparison of 1 – year clinical outcomes between prasugrel and ticagrelor versus clopidogrel in type 2 diabeters patients with myocardial infarction underwent percutaneous coronary interventions. *Medicine*: March 2019;98(11):e14833.

31. Tomperly B et al. A brief history of coronary artery stents. *Rev Esp Cardiol* 2018, Vol 71(5);312-319.

32. Topol EJ, Lincoff AM, Kereiakes DJ, et al. Multi-year follow-up of abciximab therapy in three randomized, placebo-controlled trials of percutaneous coronary revascularization. *Am J Med* 2002; 113:1.

33. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98:2126.

34. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, et al. The additive value of tirofiban, administered with the high dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty. The ADVICE trial. *JACC*, 2004;44(1):14-19.

35. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. for the PLATO investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes. *New Engl J Med*, 2009, 361;1045-1057.

36. Wiviott SD, Branwald E, McCabe C, et al for the TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-2015.

37. Xiuyng T, et al. Efficacy and Safety of Intracoronary versus Intravenous Administration of Tirofiban during Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*, 2015; 10(6): e0129718.

## ЕКГ ПРЕДИКТОРИ ЗА ОТГОВОР КЪМ СЪРДЕЧНА РЕСИНХРОНИЗИРАЩА ТЕРАПИЯ

*С. Куртев, Д. Василев*

*Клиника по кардиология „Проф. Константин Чилев“, УМБАЛ „Александровска“,  
Катедра по вътрешни болести, МФ, МУ – София*

## ECG PREDICTORS FOR RESPONSE TO CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

*S. Kurtev, D. Vasilev*

*Clinic of Cardiology, Alexandrovskia University Hospital, Department of Internal Medicine,  
Medical Faculty, Medical University – Sofia*

**Резюме.** Сърдечната ресинхронизираща терапия подобрява качеството на живот, физическия капацитет и понижава заболяемостта и смъртността при правилно подбрани пациенти със застойна сърдечна недостатъчност (СН) и проводни нарушения на камерите. Съществена част от пациентите (20-30%) обаче не отговарят на терапията. Електрокардиографията (ЕКГ) е бърз, общодостъпен и лесен за изпълнение и интерпретация метод. На този етап, все още остава и един от най-информативните и точни методи за отсяване на потенциалните респондери. Целта на обзора е да покаже неговите възможности при селекцията на пациенти, подходящи за сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT).

**Ключови думи:** сърдечна ресинхронизираща терапия, респондери към CRT, електрокардиография

**Адрес за кореспонденция:** Д-р Светослав Куртев, Клиника по кардиология „Проф. Константин Чилев“, УМБАЛ „Александровска“, МФ, МУ, бул. „Св. Георги Софийски“ № 1, 1431 София, тел: 02/9230535, e-mail: svetlyo.kurtev@gmail.com

**Abstract.** Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) improves the quality of life as well as exercise performance and reduces morbidity and mortality in appropriately selected patients with congestive heart failure and conduction system abnormalities. However, a substantial minority of patients (20-30%) do not respond to CRT. Electrocardiography is fast, accessible and easy to implement and interpret diagnostic tool. At this point, it is one of the most informative and accurate screening methods for potential responders. The purpose of this review is to demonstrate its capabilities in patients eligible for CRT.

**Key words:** cardiac resynchronization therapy, responders to CRT, electrocardiography

**Address for correspondence:** Svetoslav Kurtev, MD, Clinic of Cardiology, Alexandrovskia University Hospital, Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Medical University, 1, "Georgi Sofiyski" St., Bg – 1431 Sofia, tel: +359-2-9230535, e-mail: svetlyo.kurtev@gmail.com

През последните 20 години сърдечната ресинхронизираща терапия (CRT) се превърна в една от най-ефективните терапии за пациенти с левокамерна систолна дисфункция, широк QRS-комплекс и медикаментозно рефрактерна СН. Приложимостта на терапията обаче е ограничена само при около 25-30% от популацията пациенти със СН. Множество рандомизирани, проспективни, мултицентрови и кръстосани проучвания доказаха ползата на CRT при пациенти със СН и редуцирана ФИ. При пациенти с доказана механична дисинхрония CRT редуцира смъртността и броя на хоспитализациите [14,

17]. В тази група CRT подобрява още качеството на живот [17, 34, 57] симптоматиката [6], функционалния капацитет [6] и намалява левокамерните обеми и размери [31]. Не всички пациенти със СН отговарят еднакво на CRT. Тези с леко намалена ФИ (35-45%) имат полза само при конвенционални индикации за пейсмейкър терапия и очакваният процент на пейсиране е над 40%. Различните групи пациенти със СН, разделени по клас NYHA, широчина на QRS-комплекса, наличие на ляв (ЛББ) или десен бедрен блок (ДББ), хронично предсърдно мъждене или синусов ритъм, имат също различна прогноза.

Въпреки огромното количество натрупани данни и брой имплантации до момента липсват сигурни предиктори за отговор към терапията преди имплантацията, като данните от големите рандомизирани клинични проучвания показват между 20 и 30% нонреспондери. Един от най-сигурните диагностични методи за предикция остава елетрокардиографското изследване (ЕКГ). Обзорът има за цел да представи накратко възможностите за предикция на отговор към CRT терапия.

## ШИРОЧИНА НА QRS-КОМПЛЕКСА

Широчината на QRS-комплекса е един от най-мощните предиктори за отговор към CRT. Подгрупов анализ от MADIT-CRT [34], REVERSE [31] и RAFT [57] недвусмислено демонстрира, че пациентите с QRS-комплекс по-широк от 150 ms имат най-добра прогноза след имплантация на CRT. В метаанализа на Cleland et al. [16], който анализира 5 рандомизирани проучвания (n = 3782), сравняващи пациенти с имплантирано CRT срещу група без активно лечение или само ICD, се изследват няколко показателя за идентифициране на причини за обща смъртност и първа хоспитализация по повод влошена СН след имплантацията. Пациентите с предсърдно мъждене и NYHA клас I са били изключени от анализа. Данните показват, че всяка допълнителна милисекунда в широчината на QRS-комплекса на ЕКГ преди имплантацията води до подобрена прогноза след имплантацията на CRT. Дефинитивно пациентите с ширина на QRS-комплекса от 140 ms до 180 ms са имали нарастващо подобрение.

Пациентите с тесен QRS-комплекс (< 120-130 ms) нямат ползи от имплантирането на CRT. Проучването EchoCRT [48] включва 855 пациенти в 115 центъра. Тези пациенти са били със стандартни критерии за имплантация на CRT, QRS-комплексът им е бил под 130 ms, но са имали ехографски оценена дисинхрония. Рандомизирани са били в две групи – група с включено CRT и група с изключено CRT. Първичната крайна цел на проучването е общ показател, включващ обща смъртност и брой хоспитализации по повод на СН. Групата с включено устройство е имала несигнификантно по-висока честота на общия показател (28.7% срещу 25.2%, p = 0.15). Общата смъртност обаче е била сигнификантно по-висока в групата с включено устройство (11.1% срещу 6.4%, p = 0.02).

## QRS-МОРФОЛОГИЯ

Подгрупов анализ на MADIT-CRT [34], REVERSE [31] и RAFT [57] идентифицира пълния ЛББ с добра предикторна стойност за обща смъртност и

хоспитализации по повод СН, отколкото ДББ и неспецифичното вътрекамерно забавяне в провеждането. Метаанализ на Cunningham et al. [18], включващ 6914 пациенти с NYHA I до IV функционален клас, левокамерна фракция на изтласкване (ФИ)  $\leq$  30-40% и QRS 120-130 ms, показва липса на ползи, относно общ показател за сърдечно-съдова смъртност и хоспитализации по повод СН, при пациенти с липсващ ЛББ (HR 1.09, 95% CI 0.85-1.39). В проучването MADIT-CRT [34] при пациенти (n = 536) с NYHA I-II, проследени за 7 години, се демонстрира повишен риск за смъртност в групата на пациентите без ЛББ (HR 1.57, 95% CI 1.03-2.39).

## CRT ПРИ ПАЦИЕНТИ С „ИСТИНСКИ“ ЛББ И ТАКИВА С РАЗШИРЕН КОМПЛЕКС, БЕЗ ДАННИ ЗА ЛББ

ЛББ се наблюдава често в хода на кардиомиопатии с различна етиология. [35, 38] Смята се, че се дължи на вторично ремоделиране на ЛК и проводната система, свързано с фиброза и ЛК хипертрофия [37]. ЛББ се свързва с дисинхрония на електрическата активация на камерите [62], което води до неефективна контракция на лява камера (ЛК) [26, 61]. Класическата дефиниция за ЛББ е приета през 2009 г. от American Heart Association (AHA), American College of Cardiology Foundation (ACCF) и Heart Rhythm Society (HRS) [17] и включва QRS > 120 ms, широки нацепени или назъбени R-вълни I, aVL, V5 и V6 и RS-модел във V5-V6; липса на q-зъбци в I, V5 и V6, налични в aVL (тесни q-зъбци могат да бъдат налични при липса на миокардна патология); R “peak time” > 60 ms във V5 и V6, но нормален във V1, V2 и V3, като малък начален r-зъбец може да бъде различен в горните отвеждания; ST-сегмент и T-вълна с обратна посока на QRS. Началните критерии за продължителност на QRS > 120 ms при ЛББ, са базирани на експериментални модели при кучета. По-късно, Grant et Dodge [25], проследявайки 128 пациенти с QRS > 120 ms и ЛК закъснение в провеждането с нормални ЕКГ от предходните 2 години, стигат до извода, че моделът, базиран на наблюдения при животни, е частично верен, приложен при хора, и че при 1/3 от пациентите, класифицирани с ЛББ, такъв липсва. Те се позовават на наблюдението, че QRS-комплексът при ЛББ трябва да нарасне минимум с 40 ms от изходните ЕКГ и началният вектор на електрическите сили при ЛББ трябва да бъде различен поради различна активация на септума. Електрическата активация трябва да продължи през интравентрикуларния септум от ДК ендокард към ЛК ендокард, което изисква минимум 40 ms. Необходими са допълнителни 50 ms, за да може електрическата активност да достигне

до постеролатералната стена на ЛК и още 50 ms за пълното ѝ активиране. Сумарно, това прави повече от 140 ms [49]. QRS се удължава с повече от 60 ms, защото електрическата деполяризация при ЛББ не е през бързо провеждащата импулси мрежа на Пуркиние, а директно през миокардните клетки. При нормална активация електрическата активност на ЛК „засенчва“ активацията на ДК при генерирането на QRS-комплекс и първите 30 до 40 ms, като голяма част от импулса се генерира от ляво надясно. При ЛББ посоката на електрическите сили трябва да бъде различна от нормалната в първите 30 до 40 ms, защото тогава само ДК е активирана и септумът се активира от дясно наляво. По тази причина и поради факта, че значима част от пациентите с ЛК хипертрофия и ляв преден хемиблок (ЛПХБ) изпълняват класическите критерии за ЛББ, без да имат такъв [10], бе предложена нова, по-стриктна дефиниция на ЛББ, включваща QRS-комплекс > 140 ms при мъже и повече от 130 ms при жени, заедно с нацепване и назъбване на QRS-комплекса в две или повече отвеждания, включващи V1, V2, V5, V6, I и aVL [54].

Няколко проучвания показват, че стриктната дефиниция на ЛББ предсказва по-точен отговор към CRT терапия, отколкото класическите критерии. Пациентите със стриктна дефиниция на ЛББ демонстрират сигнификантно по-голяма механична дисинхрония (септум към латерална стена, оценена с MRI) в сравнение с пациенти, имащи ЛББ по класическата дефиниция или без ЛББ [9]. Съществува добра конкордантност между стриктните ЕКГ критерии за ЛББ и ЕхоКГ определената механична дисинхрония, използвайки strain техника [46]. Освен това процентът на отговор към CRT, при групата с механична дисинхрония и стриктно изпълнени критерии за ЛББ, достига до 95% [46]. Проучвания, използващи 3D mapping (инвазивни и неинвазивни) и MRI, демонстрират хетерогенна ЛК активация при пациенти с конвенционален ЛББ [10, 47, 51]. Използвайки неинвазивна ЕКГ, Varma et al. [60] показват, че пациентите с ЛББ демонстрират хетерогенна и непредвидима ЛК активация, дължаща се на зони на бавна или липсваща проводимост и линии на функционален блок, които варират при пейсиране. Резултатите на Jackson et al. [28], използвайки MRI, свеждат моделите на активация при ЛББ до два: хомогенно разпространение на импулса по септум и латерална стена и U-модел, различаващ се с линия на блок между септума и латералната стена, със закъсняващо провеждане през септума. Последният модел е описан като тип II и е аналогичен на абнормния модел на активация, първоначално описан от Auricchio et al. [10] на базата

на инвазивни електроанатомични мапинг-техники. Такъв модел е наличен при приблизително 50% от пациентите с ЛББ, установен с MRI [51], и тези пациенти имат по-добър отговор към CRT [22, 23, 60]. Проучване демонстрира обратно ремоделиране на ЛК след CRT имплантация при 100% от пациентите със стриктни критерии за ЛББ и тип II модел на електрическа активация, сравнени само с 33% при пациенти със стриктни критерии и тип I [28]. Тези данни показват, че допълнителни изображения преди имплантацията на CRT могат допълнително да дискриминират по-добър отговор.

## ЕФЕКТ НА CRT ВЪРХУ QRS-КОМПЛЕКСА

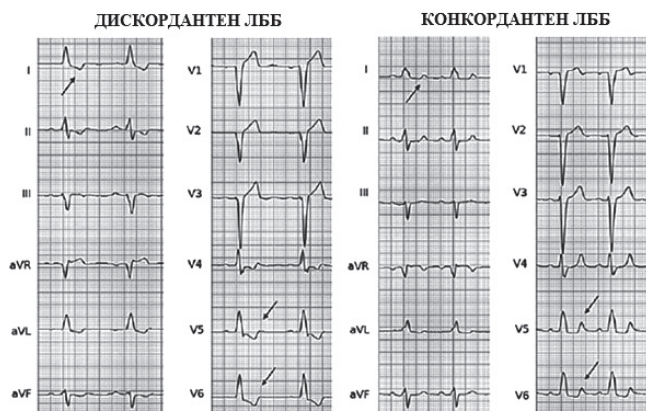
Промяната в продължителността на QRS-комплекса след имплантация и асоциацията ѝ с положителен отговор към CRT е обект на изследване повече от десетилетие. Голямо ретроспективно проучване показва, че скъсяването на QRS-комплекса след имплантация на CRT може да предскаже обратното ремоделиране на ЛК [45]. Същото проучване намира добра корелация между степента на редукция в продължителността на QRS-комплекса, понижението на ЛК диастолен и систолен обем и повишението на ФИ. Някои проучвания обаче не установяват връзка между намаляване на продължителността на QRS след имплантация на CRT и клиничния отговор [32, 44], докато други намират положителна корелация [8, 30, 33]. От друга страна, удължаването на QRS-комплекса след имплантиране на CRT се явява независим предиктор за смъртност и сърдечна трансплантация [27].

## КОНКОРДАНТЕН СРЕЩУ ДИСКОРДАНТЕН ЛББ

Въз основа на отношението на QRS-комплекса към ST-сегмента и T-вълната ЛББ може да бъде разделен на конкордантен и дискордантен. Конкордантният ЛББ се характеризира с позитивна или бифазна T-вълна в I, V5, V6 (или поне две от три), докато при дискордантен ЛББ T-вълната в същите отвеждания (или поне две от три) е негативна (фиг. 1). Дискордантната морфология е по-често срещана от конкордантната – при серия от 232-ма пациенти с ЛББ честотата на дискордантен спрямо конкордантен ЛББ е 69% срещу 31% [29, 40]. Различният модел на камерна реполяризация е свързан с различна прогноза при СН, като дискордантният модел на ЛББ е свързан с по-тежки симптоми на СН, напреднала неврохормонална активация и лоша прогноза [29].



В поданализ на проучването MADIT-CRT [39], включващ 1270 пациенти с ЛББ, са определени група с дискордантен ЛББ (72%) и с конкордантен ЛББ (28%), като двете групи са проследявани за сърдечно-съдови събития, смърт и камерни аритмии за 3.5-годишен период след имплантацията. Пациентите с дискордантен ЛББ са били по-възрастни, с по-тежки симптоми и с по-високо ново на мозъчен натриуретичен пептид (brain natriuretic peptide–BNP). Пациентите с дискордантен ЛББ са били с по-тежки симптоми на СН, по-лоша прогноза и по-чести камерни аритмии.



Фиг. 1. Конкордантен и дискордантен ЛББ

## ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

Предсърдното мъждане (ПМ) често се появява в хода на патогенезата на СН. При пациенти с NYHA клас I честотата на ПМ е по-малко от 5% [21, 53], като при пациентите с функционален клас IV честотата надвишава 50% [20, 21, 56]. СН променя структурно и електрофизиологично предсърдията. Електрическото ремоделиране на предсърдията включва понижаване на предсърдния рефрактерен период, намалена предсърдна проводимост и повишена хетерогеност на предсърдната реполяризация. Тези промени допринасят за поява и развитие на ПМ [36, 63]. В допълнение, пресорният и обемният свръхтовар на предсърдията водят до механично разтягане на тъканите, което предизвиква повишаване на честотата на аритмиите чрез пусков механизъм на тригериране [52, 58, 59].

Оценката на пациентите с ПМ, сравнени с тези със синусов ритъм, е по-трудна, защото са по-възрастни и с повече придружаващи заболявания, което влошава прогнозата на заболяването. Поради тази причина повечето пациенти с това заболяване са били изключвани от проучванията. Според метаанализ [64] пациенти с ПМ, получили CRT, са имали еднакво подобрене на левокамерната ФИ с тези в синусов ритъм, но са били с влошена симптомати-

ка и функционален отговор. Сравнени с пациенти със синусов ритъм, са с по-лоша обща смъртност и по-високо ниво на липса на отговор към терапията. Въпреки инсуфициентните данни, ESC Guidelines for Pacing and Resynchronization Therapy [13] препоръчват имплантацията на CRT като **клас IIa, ниво на доказателственост B**, ако е възможно достигане на ниво бивентрикуларен пейсинг над 99%.

## МОРФОЛОГИЯ НА QRS, РАЗЛИЧНА ОТ ЛББ, И CRT

Честотата на пациенти със СН и морфология на QRS-комплекса, различна от ЛББ, е сравнително висока и обхваща между 10 и 15% от популацията. Изследване на 877 пациенти [43] със СН регистрира 7.4% с ДББ и 6.2% с вътрекамерно нарушение в провеждането (ВКНП) срещу 22.9% с ЛББ. КоHORTA от 2254 пациенти с NYHA II-IV СН [33] показва сходно разпределение на морфологията на QRS-комплекса в популацията – 7.6% с ДББ, 8.7% с ВКНП срещу 30.2% с ЛББ. При анализ на популацията, включена в ключовите проучвания за CRT, се вижда, че броят на пациентите в COMPANION [14], CARE-HF [17], MADIT-CRT [34], RAFT [57] и REVERSE [31] е съответно: за ДББ – 10.6%, 5%, 12.5%, 9%, 9%, за ВКНП – 18.7%, 1%, 17.2%, 11.5%, 11.5% срещу 70.4%, 94%, 70.3%, 72% и 72%. Смъртността в тази група е съизмерима с пациентите с ЛББ. За период на проследяване между 3,5 и 5 години пациентите с морфология на QRS, различна от ЛББ, са имали смъртност между 61 и 72% [5, 11]. Едно от тези проучвания [11] показва 29% по-висока смъртност при пациентите с ДББ в сравнение с пациентите с ЛББ ( $p = 0.035$ ). Тази разлика се запазва при групата пациенти с ФИ < 30%, като смъртността за изследвания период е била 77% за ДББ срещу 66% и 62% за пациенти с ЛББ и тесен QRS-комплекс ( $p = 0.008$ ).

Няколко по-стари проучвания показват повишена смъртност и по-бърза прогресия на СН до краен стадий (сърдечна трансплантация или LVAD) при пациенти с CRT и ДББ спрямо пациенти с CRT и ЛББ [7, 65]. Обсервационно проучване от регистъра Medicare на пациенти с CRT-D [12], включващ над 15 000 пациенти, установява, че наличието на ДББ сигнификантно покачва смъртността на 1-вата и 3-тата година от имплантацията (HR 1.44 и 1.37,  $p < 0.001$ ). При пациентите с исхемична кардиомиопатия и ДББ, най-силните предиктори за смъртност са били NYHA клас IV и възраст над 80 г. Резултатите от големите рандомизирани клинични проучвания, правени при пациенти с морфология, различна от ЛББ, сравнени с пациенти с ЛББ, варират от лип-

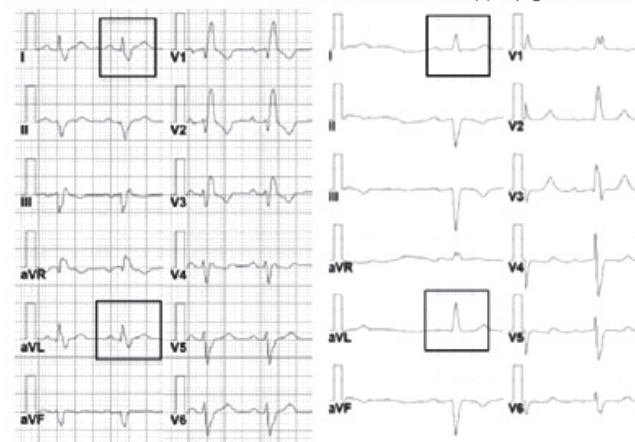


са на значима разлика до много висока смъртност в групата на не-ЛББ морфология. Пациентите в CERE-HF [17], без ЛББ, са били разделени на ДББ и не-ЛББ морфология. В субанализ на REVERSE [24] първичната крайна цел на проучването (процент влошаване на СН като индекс, изчислен на базата на ЛК систолен обем, хоспитализации за СН и обща смъртност) е била сигнификантно по-ниска при групата с ДББ (HR 0.083, 95% CI 0.01-0.69), но не и в групата с ВКНП (HR 0.60, 95% CI 0.22-1.65). Метаанализ [18] на петте водещи CRT проучвания, включващи 6523-ма пациенти, от които 1766 са били с QRS-морфология, различна от ЛББ, не установява сигнификантно повишаване на смъртността или нивото на хоспитализации за СН при групата пациенти с липсващ ЛББ (HR 0.99, 95% CI 0.82– 1.20). Този извод е съпоставим с резултатите от друг, по-ранен метаанализ, който не включва проучването REVERSE [60].

ДББ типично се представя само със закъснение на ДК активация. При някои пациенти с ДББ обаче се наблюдава допълнително закъснение в активацията на ЛК [41]. Такива пациенти демонстрират специфичен ЕКГ модел на ДББ с несигнификантен S-зъбец в латералните отвеждания (атипичен ДББ) [41] (фиг. 2). Pastore et al. [42] проследяват 66 пациенти с ДББ за период около 2 г. Те разделят пациентите си на две групи: 31 с типичен ДББ и 35 с атипичен ДББ. Респондерите са дефинирани като пациенти, при които се наблюдава повишаване на ЛК систолен индекс  $\geq 15\%$  или редуция на функционалния клас по NYHA  $\geq 1$ . При пациентите е измерено и закъснението на ЛК, дефинирано като Q-LV интервал (от началото на QRS-комплекс до първата негативна или позитивна дефлексия на ЛК електрограма, по време на нативен ритъм). Групата с атипичен ДББ е била с по-дълго закъснение на ЛК, в сравнение с групата с типичен ДББ ( $111.9 \pm 17.6$  срещу  $73.2 \pm 15.4$  ms;  $p < 0.001$ ). В хода на проследяването, 71.4% от пациентите в групата с атипичен ДББ са били респондери срещу 29% от пациентите с типичен ДББ, по отношение на ФИ, и съответно 74% срещу 32.2% относно NYHA функционален клас.

На този етап ESC Guidelines for Pacing and Resynchronization therapy [13] препоръчват имплантацията на CRT при пациенти с морфология на QRS-комплекса, различна от ЛББ, при широчина QRS  $\geq 150$  ms и ФИ  $\leq 35\%$  като **клас IIa, ниво на доказателственост В**, за подобряване на симптоматиката и редуциране на заболяемостта и смъртността. При пациентите с QRS между 130 и 149 ms и ФИ  $\leq 35\%$ , препоръката за имплантация на CRT е **клас IIb, ниво на доказателственост В**.

ЕКГ 1: Типичен ДББ, QRS = 162 ms    ЕКГ 2: Атипичен ДББ, QRS = 165 ms



Фиг. 2. Типичен и атипичен ДББ

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЕКГ е бърз, лесен и общодостъпен диагностичен метод с много голямо практическо значение за преселекцията на пациенти със застойна СН и левокамерна систолна дисфункция. На този етап обаче методът не може да достигне висока специфичност, без това да повлияе значително чувствителността му.

Не е деклариран конфликт на интереси

## Библиография

1. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2004; 350(21): 2140-2150.
2. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 2005; 352(15): 1539-1549.
3. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*, 2009; 361(14): 1329-1338.
4. Tang ASL, Wells GA, Talajic M et al. Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*, 2010; 363(25): 2385-2395.
5. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2002; 346(24): 1845-1853.
6. Linde C, Abraham WT, Gold MR et al. REVERSE (REsynchronization reVERSEs Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52(23): 1834-1843.
7. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB et al. Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for

atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*, 2013; 368(17): 1585-1593.

8. Cleland JG, Abraham WT, Linde C et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*, 2013; 34(46): 3547-3556.

9. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP et al. EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*, 2013; 369(15): 1395-1405.

10. Cunningham C, Kwok CS, Satchithananda DK et al. Cardiac resynchronization therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with nonleft bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*, 2015; 101(18): 1456-1462.

11. Mulcahy R, Hickey N, Maurer B. Aetiology of bundle-branch block. *Br Heart J*, 1968;30(1):34-7.

12. Ostrander Jr LD. Bundle-Branch Block: An Epidemiologic Study. *Circulation*, 1964;30:872-81.

13. Neeland IJ, Kontos MC, de Lemos JA. Evolving considerations in the management of patients with left bundle branch block and suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60(2):96-105.

14. Vernooij K, van Deursen CJ, Strik M, Prinzen FW. Strategies to improve cardiac resynchronization therapy. *Nat Rev Cardiol*, 2014;11(8):481-93.

15. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*, 1989;79:845-53.

16. Verbeek XA, Vernooij K, Peschar M et al. Quantification of interventricular asynchrony during LBBB and ventricular pacing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002;283(4):H1370-8.

17. Surawicz B, Childers R, Deal BJ et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*, 2009;53(11):976-81.

18. Grant RP, Dodge HT. Mechanisms of QRS complex prolongation in man; left ventricular conduction disturbances. *Am J Med*, 1956;20(6):834-852.

19. Selvester RHS, Solomon JC. Computer simulation of ventricular depolarization, QRS duration and quantification of wall thickness. In: Willems JL, Van Bemmel JH, Zywitz C, eds. *Computer ECG Analysis: Toward Standardization*. Amsterdam, The Netherlands: North Holland; 1986:221-272.

20. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation*, 2004;109(9):1133-9.

21. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*, 2011;107(6):927-34.

22. Andersson LG, Wu KC, Wieslander B et al. Left ventricular mechanical dyssynchrony by cardiac magnetic resonance is greater in patients with strict vs nonstrict electrocardiogram criteria for left bundle-branch block. *Am Heart J*, 2013;165(6):956-63.

23. Risum N, Strauss D, Sogaard P et al. Left bundle-branch block: the relationship between electrocardiogram electrical activation and echocardiography mechanical contraction. *Am Heart J*, 2013;166(2):340-8.

24. Sohal M, Shetty A, Duckett S et al. Noninvasive assessment of LV contraction patterns using CMR to identify responders to CRT. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013;6(8):864-73.

25. Rodriguez LM, Timmermans C, Nabar A et al. Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003;14(2):135-41.

26. Varma N, Jia P, Rudy Y. Electrocardiographic imaging of patients with heart failure with left bundle branch block and response to cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol*, 2007;40(6):S174-8.

27. Jackson T, Sohal M, Chen Z et al. A U-shaped type II contraction pattern in patients with strict left bundle branch block predicts super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2014;11(2):1790-7.

28. Ginks MR, Shetty AK, Lambiase PD et al. Benefits of endocardial and multisite pacing are dependent on the type of left ventricular electric activation pattern and presence of ischemic heart disease: insights from electroanatomic mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012;5(5):889-97.

29. Duckett SG, Camara O, Ginks MR et al. Relationship between endocardial activation sequences defined by high-density mapping to early septal contraction (septal flash) in patients with left bundle branch block undergoing cardiac resynchronization therapy. *Europace*, 2012;14(1):99-106.

30. Rickard J, Popovic Z, Verhaert D et al. The QRS narrowing index predicts reverse left ventricular remodeling following cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2011;34:604-11.

31. Reuter S, Garrigue S, Bordachar P et al. Intermediate-term results of biventricular pacing in heart failure: correlation between clinical and hemodynamic data. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000;23:1713-7.

32. Lunati M, Paolucci M, Oliva F et al. Patient selection for biventricular pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002;13(5):S63-7.

33. Alonso C, Leclercq C, Victor F et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol*, 1999;84:1417-21.

34. Molhoek SG, Van EL, Bootsma M et al. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004;27:308-13.

35. Lecoq G, Leclercq C, Leray E et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J*, 2005;26(11):1094-100.

36. Iler MA, Hu T, Ayyagari S et al. Prognostic value of electrocardiographic measurements before and after cardiac resynchronization device implantation in patients with heart failure due to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2008;101(7):359-63.

37. Padeletti L, Valleggi A, Vergaro G et al. Concordant versus discordant left bundle branch block in heart failure patients: novel clinical value of an old electrocardiographic diagnosis. *J Card Fail* 2010;16(6):320-6.

38. Khalil J, Bernard AS, Maurice K et al. Discordant vs. concordant left bundle branch block: A potential clinical significance. *J Electrocardiol*, 2016;49:69-75.

39. Padeletti L, Aimo A, Vishnevsky B et al. The prognostic benefit of cardiac resynchronization therapy is greater in concordant vs. discordant left bundle branch block in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Europace*, 2018;20(5):794-800.

40. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*, 1998;32(3):695-703.

41. Stevenson WG, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure. *N Engl J Med*, 1999;341:910-911.

42. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1987;316:1429-1435.
43. Doval, HC, Nul, DR, Grancelli, HO et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet*, 1994;344(8921):493-498.
44. Nattel, S. Ionic determinants of atrial fibrillation and Ca channel abnormalities: cause, consequence, or innocent bystander? *Circ Res*, 1999;85:473-476.
45. Wijffels, MC, Kirchhof, CJ, Dorland, R et al. Atrial fibrillation begets Zankar et al. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 1995;92(7):1954-1968.
46. Solti, F, Vecsey, T, Kekesi, V et al. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res*, 1989;23(10):882-886.
47. Van den Berg, MP, Tuinenburg, AE, Crijns, HJ et al. Heart failure and atrial fibrillation: current concepts and controversies. *Heart*, 1997;77(4): 309-313.
48. Tomaselli, GF, Marban, E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res*, 1999;42(2): 270-283.
49. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*, 2011; 8(7): 1088-1094.
50. Pellicori P, Joseph AC, Zhang J et al. The relationship of QRS morphology with cardiac structure and function in patients with heart failure. *Clin Res Cardiol*, 2015;104(11):935-45.
51. Cinca J, Mendez A, Puig T et al. Differential clinical characteristics and prognosis of intraventricular conduction defects in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2013;15(8):877-84.
52. Pellicori P, Joseph AC, Zhang J et al. The relationship of QRS morphology with cardiac structure and function in patients with heart failure. *Clin Res Cardiol*, 2015;104(11):935-45.
53. Abdel-Qadir HM, Tu JV, Austin PC et al. Bundle branch block patterns and long-term outcomes in heart failure. *Int J Cardiol*, 2011;146(2):213-8.
54. Barsheshet A, Goldenberg I, Garty M et al. Relation of bundle branch block to longterm (four-year) mortality in hospitalized patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol*, 2011;107(4):540-4.
55. Wokhlu A, Rea RF, Asirvatham SJ et al. Upgrade and de novo cardiac resynchronization therapy: impact of paced or intrinsic QRS morphology on outcomes and survival. *Heart Rhythm*, 2009;6(10):1439-47.
56. Adelstein EC, Saba S. Usefulness of baseline electrocardiographic QRS complex pattern to predict response to cardiac resynchronization. *Am J Cardiol*, 2009;103(2):238-42.
57. Bilchick KC, Kamath S, DiMarco JP, Stukenborg GJ. Bundle branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. *Circulation*, 2010;122(20):2022-30.
58. Gold MR, Thebault C, Linde C et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation*, 2012;126(7):822-9.
59. Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK et al. Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: metaanalysis of randomised controlled trials. *Heart*, 2015;101(18): 1456-62.
60. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY et al. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2011;171(16):1454-62.
61. Pastore G, Maines M, Marcantoni L et al. ECG parameters predict left ventricular conduction delay in patients with left ventricular dysfunction. *Heart Rhythm*, 2016;13:2289-96.
62. Pastore G, Morani G, Maines M et al. Patients with right bundle branch block and concomitant delayed left ventricular activation respond to cardiac resynchronization therapy. *Europace*, 2017; 20(11):e171-e178.
63. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers (2013) 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*, 2013;34(29): 2281-2329.

## АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО В СИНУСОВ РИТЪМ

*С. Марчев*

*МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен*

## ANTICOAGULATION THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE IN SINUS RHYTHM

*S. Marchev*

*MHAT „Heart and Brain“ – Pleven*

**Резюме.** Ръководствата на Европейското кардиологично дружество препоръчват антикоагулантна терапия на исхемичната болест на сърцето при болни в синусов ритъм, когато са с остър коронарен синдром със и без персистираща елевация на ST-сегмента и по време на перкутанна коронарна интервенция при стабилна стенокардия. Мащабното клинично проучване „Сърдечно-съдови резултати при пациенти на антикоагулантна терапия (COMPASS)“ демонстрира намаление на: инсултите с 42%, сърдечно-съдовата смърт с 22% и на общата смъртност с 18% при добавяне на ривароксабан два пъти дневно по 2,5 mg към лечението със 100 mg Аспирин при пациенти с хронична атеросклеротична съдова болест. Показва ниски нива на кървене, но очаквано увеличава кървенето спрямо Аспирин самостоятелно, без значимо увеличение на вътречерепното кървене, кървене от критичен орган и фатално кървене.

**Ключови думи:** антикоагулация, исхемична болест на сърцето, синусов ритъм

**Адрес за кореспонденция:** доц. д-р Сотир Марчев, дмн. Клиника по кардиология, МБАЛ „Сърце и мозък“, ул. Пиер Кюри 2, Плевен 5800

**Abstract.** Guidelines of European Society of Cardiology recommend anticoagulant therapy of coronary artery disease in patients with sinus rhythm when they have acute coronary syndrome with or without persistent elevation of the ST segment and during percutaneous coronary intervention for stable angina. The large-scale study Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) demonstrated stroke reduction by 42%, cardiovascular death by 22%, and overall mortality by 18% when rivaroxaban 2.5 mg was added twice daily to treatment with 100 mg of aspirin in patients with chronic atherosclerotic vascular disease. It shows low bleeding rates but increases bleeding to aspirin alone without significant increase in intracranial bleeding, critical organ bleeding and fatal bleeding.

**Key words:** Anticoagulation, coronary artery disease, sinus rhythm

**Address for correspondence:** Assoc. Prof. Sotir Marchev, MD, PhD, DSc. Clinic of Cardiology, Multiprofile Hospital for Active Treatment „Heart and Brain“, 2 Pierre Curie Str., Plevен 5800

Антикоагулантната терапия днес се прилага рутинно при болни с предсърдно мъждене, механични клапни протези, вътрекамерна тромбоза и други, независимо дали пациентът има съпътстваща ИБС, или

не [1, 2]. Целта на настоящата обзорна статия е да се приведат данни, че исхемичната болест на сърцето сама по себе си е индикация за антикоагулантна терапия, добавена към вече утвърдената антиагрегация.

## АНТИКОАГУЛАНТНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ В СИНУСОВ РИТЪМ

### Антикоагулация при остър коронарен синдром с елевация на ST-сегмента

Препоръките на Европейското кардиологично дружество (ESC) от 2017 г. за поведение при остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента [3] включват следните две, отчасти припокриващи се,

таблицы за дозиране на антикоагулантното лечение (табл. 1 и 2).

### Антикоагулация при остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента

Препоръките на Европейското кардиологично дружество (ESC) от 2015 г. за антикоагулантното лечение при пациенти с остри коронарни синдроми без персистираща елевация на ST-сегмента [4] са обобщени в табл. 3.

**Таблица 1. Дози на антикоагулантните терапии**

|                        |   |
|------------------------|---|
| Еноксапарин            | <p>При пациенти на възраст &lt; 75 години:<br/>30 mg i.v. болус, последван 15 минути по-късно от 1 mg/kg s.c. на 12 часа до реваскуларизацията или дехоспитализацията, максимум за 8 дни. Първите две s.c. дози не трябва да надхвърлят 100 mg на инжекция.</p> <p>При пациенти на възраст ≥ 75 години:<br/>без i.v. болус; започнете с първа s.c. доза 0.75 mg/kg, максимум 75 mg на инжекция за първите s.c. дози. При пациенти с eGFR &lt; 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, независимо от възрастта, s.c. дози се прилагат веднъж на 24 часа.</p> |
| Нефракциониран хепарин | 60 IU/kg i.v. болус с максимум 4000 IU, последван от i.v. инфузия 12 IU/kg с максимум 1000 IU/час за 24-48 часа. Прицелно aPTT: 50-70 s или 1.5 до 2.0 пъти спрямо контролата; трябва да се проконтролира след 3, 6, 12 и 24 часа.  |
| Фондапаринукс          | 2.5 mg i.v. болус, последван от s.c. доза 2.5 mg веднъж дневно до 8 дни или дехоспитализацията.   |

aPTT = активирано парциално тромбoplastиново време; eGFR = изчислена скорост на гломерулната филтрация; i.v. = венозен/о; IU = международни единици; s.c. = подкожна/о;

**Таблица 2. Препоръчвани дози на антикоагулантните средства при пациенти с хронично бъбречно заболяване (СКД) в условия на спешност**

| Средство               | Нормална бъбречна функция и стадий 1-3 СКД (eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )  | Стадий 4 СКД (eGFR 15 до < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )            | Стадий 5 СКД (eGFR < 15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) |
|------------------------|---|---|--|
| Еноксапарин            | 1 mg/kg s.c. два пъти дневно.<br>0.75 mg/kg s.c. два пъти дневно при пациенти на възраст ≥75 години   | 1 mg/kg s.c. веднъж дневно  | Не се препоръчва                                     |
| Нефракциониран хепарин | Преди коронарна ангиография: Болус 60-70 IU/kg i.v. (максимум 5000 IU) и инфузия (12-15 IU/kg/час, максимум 1000 IU/час) прицелно aPTT 1.5-2.5 x контролата. По време на PCI: 70-100 IU/kg i.v. при едновременна употреба с GP IIb/IIIa инхибитори) | Не е необходима корекция на дозата                                    | Не е необходима корекция на дозата                   |
| Фондапаринукс          | 2.5 mg s.c. веднъж дневно   | Не се препоръчва при eGFR < 20 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> или диализа | Не се препоръчва                                     |



**Таблица 3. Препоръки за антикоагулация при остри коронарни синдроми без ST-елевация**

| Препоръки   | Клас | Ниво |
|---|------|------|
| След поставяне на диагнозата се препоръчва парентерална антикоагулантна терапия, съобразена с исхемичния, както и с хеморагичния риск.  | I    | B    |
| Фондапаринукс (2.5 mg s.c. дневно) се препоръчва като притежаващ най-благоприятен профил ефикасност/безопасност, независимо от стратегията на поведение.  | I    | B    |
| Бивалирудин (0.75 mg/kg i.v. болус, последван от 1.75 mg/kg/h с продължителност до 4 h след процедурата) се препоръчва като алтернатива на UFH плюс GPIIb/IIIa инхибитор по време на PCI.   | I    | A    |
| UFH 70-100 IU/kg i.v. (50-70 IU/kg при едновременна терапия с GPIIb/IIIa инхибитор) се препоръчва по време на PCI при пациенти, които не са получили никакъв антикоагулант.   | I    | B    |
| При пациенти на фондапаринукс (2.5 mg s.c. дневно) по време на PCI се препоръчва еднократен i.v. болус UFH (70-85 IU/kg, или 50-60 IU/kg в случай на едновременна употреба на GPIIb/IIIa инхибитор).  | I    | B    |
| Еноксапарин (1 mg/kg s.c. два пъти дневно) или UFH се препоръчва, когато няма наличност на фондапаринукс.   | I    | B    |
| Еноксапарин трябва да се разглежда като антикоагулант за PCI при пациенти, предварително лекувани s.c. с еноксапарин.   | IIa  | B    |
| По време на PCI, след начално приложения UFH, може да се обсъдят допълнителни, определени въз основа на АСТ, i.v. болуси UFH.   | IIb  | B    |
| След PCI, при липса на други показания, трябва да се обсъди спиране на антикоагулацията.  | IIa  | C    |
| Не се препоръчва преминаване от UFH към LMWH и обратно.   | III  | B    |
| При пациенти с NSTEMI без предшестващ инсулт/TIA и с висок исхемичен риск при нисък хеморагичен риск, получаващи Аспирин и клопидогрел, след спиране на парентералната антикоагулация може да се обсъди ниска доза ривароксабан (2.5 mg два пъти дневно за приблизително 1 година). | IIb  | B    |

АСТ = активирано време на съсирване; GPIIb/IIIa = гликопротеин IIb/IIIa; i.v. = интравенозно; LMWH = нискомолекулен хепарин; NSTEMI = миокарден инфаркт без ST-елевация; PCI = перкутанна коронарна интервенция; s.c. = подкожно; TIA = транзиторна исхемична атака; UFH = нефракциониран хепарин

### АНТИКОАГУЛАНТНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА ИСХЕМИЧНАТА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО В СИНУСОВ РИТЪМ

#### Антикоагулантна терапия при перкутанти коронарни интервенции (PCI) при стабилна стенокардия

Препоръките на Европейското кардиологично дружество (ESC) от 2018 г. за миокардна реваскуларизация [5] предлагат дози на антикоагулантната терапия по време на PCI, включително и при пациенти със стабилна стенокардия, аналогични на по-горните (табл. 4).

**Таблица 4. Антикоагулантни медикаменти при перкутанти коронарни интервенции**

|                        |  |
|------------------------|--|
| Нефракциониран хепарин | 70-100 U/kg i.v. болус, когато не се планива употреба на GP IIb/IIIa инхибитори.<br>50-70 U/kg i.v. болус, когато се планива употреба на GP IIb/IIIa инхибитори. |
| Еноксапарин            | 0.5 mg/kg i.v. болус.  |
| Бивалирудин            | 0.75 mg/kg i.v. болус, последван от i.v. инфузия 1.75 mg/kg/h за до 4 часа след процедурата при клинична необходимост.   |

### АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧНА АТЕРОСКЛЕРОТИЧНА СЪДОВА БОЛЕСТ

Мащабното клинично проучване „Сърдечно-съдови резултати при пациенти на антикоагулантна терапия“ (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies – COMPASS) доказва ползата от добавянето на ниска доза антикоагулант към ниска доза Аспирин при хронична атеросклеротична съдова болест [6, 7]. То провокира и проф. Йожен Браунвалд да напише за него редакторска статия в New England Journal of Medicine, озаглавена „Важна стъпка в тромбокардиологията“ [8].

Проучването е проведено при 27 395 пациенти с ИБС и/или периферна артериална болест (ПАБ) в 602 сайта в 33 държави от всички континенти, Северна и Латинска Америка, Африка (Южна Африка), Западна и Източна Европа, Русия, Азия (включително Китай и Япония) и Австралия.

Приемано е, че един пациент има ИБС, ако е със:

- Преживян миокарден инфаркт или
- Стабилна стенокардия или нестабилна стенокардия с документирана многосъдова CAD, > 50% стеноза в поне 2 основни коронарни артерии на ко-

ронарна ангиография, или положителен ЕКГ стрес тест (електрокардиограма), или ядрена перфузионна сцинтиграфия, или

- Многосъдова PCI, или
- Многосъдова байпас-хирургия на коронарна артерия в рамките на 1 седмица, или поне 4 години преди това, или с рецидивираща стенокардия или исхемия по всяко време след хирургичната интервенция.

Приемано е, че един пациент има периферна артериална болест, ако е със:

- Предишна аорто-феморална байпас хирургия, байпас хирургия на крайник или перкутанна транслуминална ангиопластика на илиачните или на разположените под ингвиналната гънка артерии, или
- Предхождаща ампутация на горен или долен крайник поради артериална съдова болест, или
- Анамнеза на синдрома на Шарко и документиране на кръвно налягане на стъпало/ръка  $\leq 0,90$  или на сигнификантна периферна артериална стеноза ( $> 50\%$ ), документирана чрез ангиография или неинвазивно изследване чрез доплерова сонография, или
- Асимптомна стеноза на сънната артерия  $> 50\%$ , диагностицирана чрез доплерова сонография или ангиография.

**Целта** е да се определи ефикасността и безопасността на съдова доза rivaroxaban плюс ацетил-

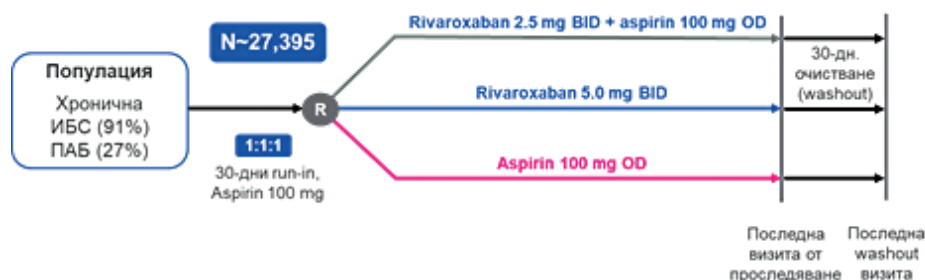
салицилова киселина (ASA) или само ASA за намаляване на риска от миокарден инфаркт, инсулт и сърдечно-съдова смърт при пациенти с ИБС или ПАБ (фиг. 1 и 2).

Проучването е спряно една година преди планираната дата поради впечатляваща ефикасност в рамото на ривароксабан 2.5 mg дукратно дневно + Аспирин. Средното проследяване на пациентите при предсрочното прекратяване е 23 месеца.

**Резултатите** показват, че ривароксабан 2 x 2.5 mg плюс Аспирин 100 mg, спрямо Аспирин самостоятелно:

- значимо намалява комбинирания риск от инсулт, сърдечно-съдова смърт и миокарден инфаркт с 24%;
- демонстрира 42% намаление на инсулт и 22% намаление на сърдечно-съдовата смърт;
- подобрява с 20% нетната клинична полза и намалява с 18% общата смъртност;
- показва ниски нива на кръвене, но очаквано увеличава кръвенето спрямо Аспирин самостоятелно;
- няма значимо увеличение на вътречерепното кръвене, кръвене от критичен орган и фатално кръвене!

Антикоагулантната терапия е от съществено значение за пациентите с ИБС, независимо дали са в синусов ритъм, или в предсърдно мъждене, и не е разумно да бъдат лишавани от нея, когато



**Фиг. 1.** Пациентите (общо 27 395 души) са разпределени в три групи – едната група на лечение с ривароксабан два пъти дневно по 2,5 mg плюс 100 mg Аспирин, втората група само на ривароксабан два пъти дневно по 5 mg и третата група само на 100 mg Аспирин



**Фиг. 2.** Както Аспиринът има една по-висока антипиретична доза и друга по-ниска съдова доза, така и ривароксабанат има една по-висока антикоагулантна доза и друга по-ниска съдова доза

са налице индикации. Актуалните препоръки на Европейското кардиологично дружество от 2019 г. за диагнозата и лечението на хронични коронарни синдроми конкретизират индикациите [9]:

- За продължителна вторична профилактика при пациенти в синусов ритъм с хроничен коронарен синдром с висок исхемичен риск и без висок хеморагичен риск се препоръчва към Аспирин да се добави втори антитромботичен медикамент – клопидогрел 75 mg дневно; празугрел 10 mg дневно или 5 mg дневно, ако телесното тегло е < 60 kg или възрастта > 75 години; ривароксабан два пъти по 2,5 mg или тикагрелор 2 пъти по 60 mg дневно (*препоръка клас IIa, ниво на доказателственост A*). Високият исхемичен риск е дефиниран като дифузна многосъдова коронарна болест с поне едно от следните четири: захарен диабет, изискваща терапия, повторен миокарден инфаркт, периферна артериална болест или хронично бъбречно заболяване с гломерулна филтрация 15-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

- При пациенти в синусов ритъм с хроничен коронарен синдром с умерен исхемичен риск и без висок хеморагичен риск *препоръката е клас IIb, също с ниво A*. Умереният исхемичен риск е дефиниран като поне едно от следните пет: дифузна/многосъдова коронарна болест, захарен диабет, изискваща терапия, повторен миокарден инфаркт, периферна артериална болест или хронично бъбречно заболяване с гломерулна филтрация 15-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Препоръките [9] дефинират високият хеморагичен риск, който е противопоказание за добавяне на втори антитромботичен медикамент към Аспирин като: *прекаран хеморагичен или исхемичен мозъчен инсулт или друга интракраниална патология; бъбречна недостатъчност, налагаща диализа или с гломерулна филтрация под 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; скорошно гастроинтестинално кървене или анемия, дължаща се на възможно гастроинтестинално кървене; друга гастроинтестинална патология, водеща до повишен риск от кървене; чернодробна недостатъчност; хеморагична диатеза или коагулопатия; екстремно напреднала възраст или ранимост.*

Как да изберем кой от тези медикаменти да добавим при конкретен пациент? Когато имаме пациент със стентиран ствол на лявата коронарна артерия, стентирана коронарна бифуркация, множество стентове, тесни коронарни артерии или анамнеза за предшестваща инстен тромбоза, е уместно вторият медикамент за продължителна вторична

профилактика към Аспирин да е антиагрегант. Обратно, когато имаме пациент с многосъдова коронарна болест или прекаран в миналото миокарден инфаркт, при когото има поне едно от следните: данни за засягане и на друга съдова зона освен коронарното русло; стабилна хронична сърдечна недостатъчност, захарен диабет 2 тип или гломерулна филтрация 15-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> е уместно пациентът да бъде на терапия с ниска доза Аспирин плюс ривароксабан 2 пъти по 2,5 mg.

---

*Не е деклариран конфликт на интереси*

### Библиография

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators (...Kyolean M, Marchev S, Stoikov A...). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.
2. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD et al. ROCKET AF Investigators (...Kyolean M, Marchev S, Stoikov A...). Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014 Jan;35(4):233-41
3. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehz393.
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320. Epub 2015 Aug 29.
5. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. ESC Scientific Document Group 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.
6. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ et al. Rationale, design, and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol*. 2017; 33:1027-1035.
7. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377:1319-1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118
8. Braunwald E. An Important Step for Thrombocardiology. *N Engl J Med* 2017; 377:1387-1388 DOI: 10.1056/NEJMe1710241
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, ehz425, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

## ВЛИЯНИЕ НА ХЕПАРИНОВИЯ МОСТ ВЪРХУ ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТТА НА БОЛНИЧНИЯ ПРЕСТОЙ ПРИ ПЕРОРАЛНО АНТИКОАГУЛИРАНИ ПАЦИЕНТИ, ПОДЛОЖЕНИ НА КАТЕТЪРНА АБЛАЦИЯ ЗА ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ И ТРЕПТЕНЕ

*Ч. Шалганов, М. Стоянов, Б. Кунев*

*Клиника по кардиология, Национална Кардиологична Болница – София*

## IMPACT OF HEPARIN BRIDGING ON THE LENGTH OF THE HOSPITAL STAY OF ORALLY ANTICOAGULATED PATIENTS TREATED WITH CATHETER ABLATION FOR ATRIAL FIBRILLATION AND ATRIAL FLUTTER

*T. Shalganov, M. Stoyanov, B. Kunev*

*Cardiology Department, National Heart Hospital, Sofia*

**Резюме.** **Цел:** Да се сравни продължителността на болничния престой при планова катетърна аблация за предсърдно мъждане и/или предсърдно трептене при пациенти с хепаринов мост спрямо пациенти с непрекъсната перорална антикоагулация. **Материал и методи:** Едноцентрово ретроспективно проучване на пациенти с предсърдно мъждане и/или трептене, приемащи перорален антикоагулант и подложени на катетърна аблация. Сравнена е продължителността на болничния престой и някои други данни за три групи пациенти: 1) група 1 – прекъснат прием на антагонист на витамин К с хепаринов мост; 2) група 2 – непрекъснат прием на антагонист на витамин К без хепаринов мост; 3) група 3 – приемащи директен орален антикоагулант с последна приета доза вечерта преди процедурата без хепаринов мост. Стойност на  $p < 0.05$  е приета за сигнификантна. **Резултати:** В трите групи са включени 78 пациенти с извършени 89 аблации. В изходните им характеристики се установява единствено сигнификантно по-ниска гломерулна филтрация в група 1 спрямо група 2. Продължителността на болничния престой (медиана) в група 1 е 4 дни срещу 2 дни в групи 2 и 3,  $p < 0.001$ . Усложнения бяха регистрирани само в група 1 (2 свързани със съдовия достъп и 1 нехирургичен перикарден излив), с тенденция за статистическа значимост. **Заключение:** Непрекъснатата перорална антикоагулация без хепаринов мост скъсява значимо продължителността на болничния престой при катетърна аблация на предсърдно мъждане и трептене. При хепаринов мост се установяват повече хеморагични усложнения.

**Ключови думи:** орална антикоагулация; антагонист на витамин К; директен орален антикоагулант; предсърдно мъждане; предсърдно трептене

**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@hearhospital.bg

**Abstract.** **Purpose:** To compare the length of the hospital stay for scheduled catheter ablation of atrial fibrillation and/or flutter in patients with heparin bridge versus patients on uninterrupted oral anticoagulation. **Material and methods:** A single center retrospective study of patients with atrial fibrillation and/or flutter, taking oral anticoagulant and subjected to catheter ablation. The length of hospital stay and other data were compared in 3 groups of patients: 1) group 1 – on interrupted vitamin K antagonist and bridging with heparin; 2) group 2 – on uninterrupted vitamin K antagonist without heparin bridge; 3) group 3 – on uninterrupted direct oral anticoagulant with last dose taken the evening before the procedure without heparin bridging. P-value  $< 0.05$  was considered significant. Results: The 3 groups included 78 patients with 89 ablations done. The baseline characteristics showed only significantly lower glomerular filtration in group 1 compared to group 2. The median length of the hospital stay in group 1 was 4 days vs 2 days in groups 2 and 3,  $p < 0.001$ . There were complications only in group 1 (2 related to the vascular access, 1 pericardial effusion) with a tendency to statistical significance. **Conclusions:** The uninterrupted oral anticoagulation without heparin bridging shortens significantly the hospital length of stay for catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter. More hemorrhagic complications are recorded with heparin bridging.

**Key words:** oral anticoagulation; vitamin K antagonist; direct oral anticoagulant; atrial fibrillation; atrial flutter

**Address for correspondence:** Prof. Tchavdar Shalganov, 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@hearhospital.bg



## ВЪВЕДЕНИЕ

Предсърдното мъждене (ПМ) и трептене са аритмии с висок ембологенен потенциал. Катетърната аблация на тези две аритмии е много ефективна и утвърдена процедура, но сама по себе си временно увеличава перипроцедурния тромбоемболичен риск, поради което поне 1 месец преди и поне 2 месеца след аблация на ПМ или трептене е необходимо пациентът да приема орален антикоагулант (ОАК) [2]. През последните години се установи, че при катетърна аблация на ПМ или предсърдно трептене прекъсването на пероралното антикоагулантно лечение, включването на нискомолекулен или нефракциониран хепарин преди извършването на процедурата и след нея (хепаринов мост) и възстановяването на пероралната антикоагулация след това, е свързано както с по-голяма честота на хеморагични усложнения, така и с по-голям риск от емболични усложнения [3, 4]. Поради това понастоящем според международни препоръки и консенсусни документи катетърната аблация на ПМ следва да се извършва на фона на непрекъснатата перорална антикоагулантна терапия без хепаринов мост [2]. В предишна наша публикация показахме, че това е възможно да се осъществи независимо от вида на приемания антикоагулант, без използване на допълнителни средства за интрапроцедурна образна диагностика, както и че подобна стратегия е осъществима не само при пациенти с предсърдно мъждене и трептене, но и при други видове аритмии, при които пациентите приемат антикоагулант с различна индикация от превенция на мозъчен инсулт [1]. Интересно, че въпреки множеството публикации, доказващи осъществимостта, ефективността и безопасността на непрекъснатата перипроцедурна перорална антикоагулация, в специализираната литература почти няма данни за отражението на тази стратегия върху други крайни точки. Само в две публикации се съобщава за по-кратък болничен престой при използване на директни орални антикоагуланти (ДОАК) спрямо антагонист на витамин К (АВК) [5, 6]. При това само в едната от тях се сравняват пациенти с хепаринов мост срещу такива без мост, подложени на катетърна аблация [5].

**Целта** на настоящото проучване е да се установи дали има разлика в продължителността на болничния престой и в честотата на перипроцедурните усложнения при пациенти, приемащи ОАК и подложени на катетърна аблация за предсърдно мъждене и трептене, в зависимост от избраната стратегия – временно прекъсване на пероралното антикоагулантно лечение и хепаринов мост спрямо

непрекъснатата перорална антикоагулация без хепаринов мост.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### *Дефиниции*

За целите на анализа използвахме класифициране на аблациите на прости и комплексни [1]. Накратко, простите аблации включват аблацията на предсърдно трептене, независимо от кавотрикуспидалния истмус (т.нар. типично предсърдно трептене), аблацията на AV съединението, аблацията на надкамерна тахикардия. Комплексните аблации включват изолацията на белодробни вени (PVI) за ПМ, аблацията на макрориентри тахикардии, различни от типичното предсърдно трептене (т.нар. атипично предсърдно трептене), съчетанието на PVI с аблация на предсърдно трептене (типично или атипично), аблацията на фокални тахикардии в лявото предсърдие.

### *Проучена популация и показатели*

От електронната болнична информационна система са събрани ретроспективно данни за всички последователни пациенти, постъпили в НКБ за извършване на РФКА на ПМ и/или предсърдно трептене в периода октомври 2015 – април 2019 г. Анализирани са данните на всички пациенти, отговарящи на следните условия: 1) прекъснат прием на АВК и стойност на INR при хоспитализацията в терапевтични граници (2.0-3.5) с последващ хепаринов мост с нискомолекулен или нефракциониран хепарин; 2) непрекъснат прием на АВК и INR при хоспитализацията в терапевтични граници с продължаване на лечението с АВК по обичайната за пациента дозова схема без хепаринов мост; 3) непрекъснат прием на ДОАК с последна приета доза вечерта преди процедурата без хепаринов мост.

Скринингът за подходящи пациенти беше извършен чрез електронната база данни на болницата. Бяха използвани два начални параметъра за търсене – дехоспитализация по клинична пътека за интервенционално лечение на сърдечни аритмии и основна диагноза „предсърдно мъждене и трептене“ с код по МКБ I48. От получената извадка отпаднаха всички пациенти, за които нямаше сигурни епикритични данни за проведена предпроцедурна амбулаторна антикоагулация, вид на използвания ОАК, време на последния прием, стойност на първия INR при хоспитализацията, предприета стратегия (със или без хепаринов мост). От останалите пациенти с налични всички необходими данни, тези, лекувани с АВК, бяха разделени в две групи в зависимост от осъществяването (група 1)



или не (група 2) на хепаринов мост. От пациентите, лекувани с ДОАК, отпаднаха лицата с прекъснатата перорална антикоагулация и хепаринов мост, след което от останалите бяха подбрани пациенти с непрекъснат прием на ДОАК без хепаринов мост (група 3), които да са сходни по основните демографски и клинични характеристики с пациентите от група 1, лекувани с АВК и хепаринов мост (фиг. 1). Характеристиките, по които е търсено сходство, включват: пол, възраст, серумен креатинин, CHA2DS2-VASc, HAS-BLED, наличие на коронарна болест, постоянен пейсмейкър, стар инсулт, захарен диабет, хипотиреозидизъм, артериална хипертония, клапна протеза, сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.

Интрапроцедурната антикоагулация с хепарин, извършването на аблацията, локалната хемостаза в края на процедурата, раздвижването на пациентите и следпроцедурното наблюдение са описани детайлно в предходна публикация [1]. При установяване на перикарден излив на непосредствената следпроцедурна ехокардиография следващият прием на ОАК е отлаган за следващия ден или по-късно в зависимост от данните от ехокардиографското проследяване.

Представени са редица демографски, клинични и процедурни данни – разпределение на пациентите по пол и възраст, серумен креатинин, изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR), наличие на левопредсърдна дилатация, придружаващи заболявания, CHA2DS2-VASc и HAS-BLED сбор, вид на процедурата (проста или комплексна), продължителност на процедурата от поставяне на анестезия до отстраняване на интродюсерите, вид на използвания ОАК, предпроцедурен INR при използване на АВК, интервал от последния прием на ОАК до началото на процедурата, време на възобновяване на приема на ОАК, перипроцедурни усложнения.

По отношение на изходните характеристики на пациентите изчисленията се основават на броя пациенти, а по отношение на процедурните характеристики – на броя аблации. Статистическата обработка е извършена с пакет SPSS for Windows. За проверка на нормалността на разпределението е използван тест на Shapiro-Wilk. Разликите между трите групи са оценени чрез непараметричен тест на Kruskal-Wallis за променливи с разпределение, различно от нормалното, и чрез ANOVA тест за променливи с нормално разпределение. Разликите между групите по двойки са оценени чрез непараметричен тест на Mann-Whitney за променливи с разпределение, различ-

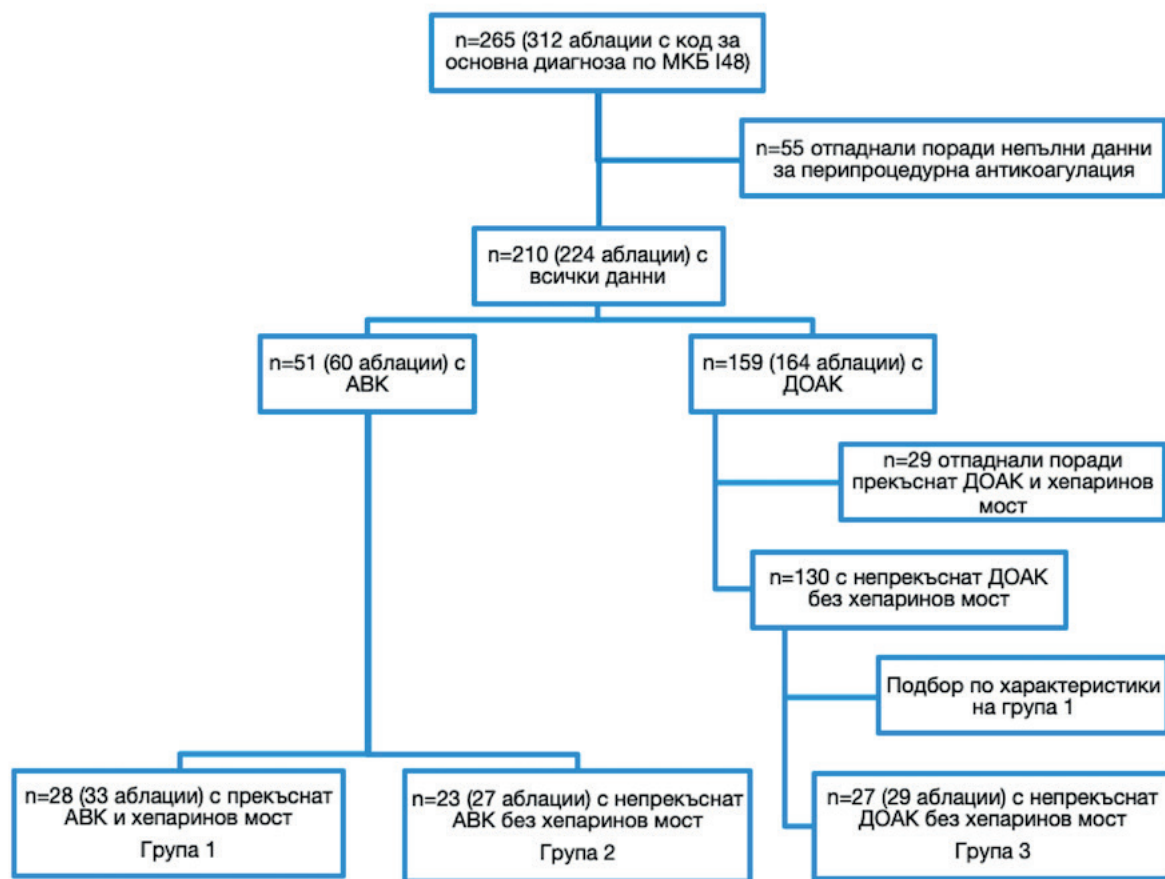
но от нормалното. Непрекъснатите променливи с нормално разпределение са представени като средна стойност  $\pm$  стандартно отклонение (границы), променливите с разпределение, различно от нормалното – като медиана и интерквартилен обхват (IQR) от 25% до 75% перцентил, а относителният дял – като процент. Стойност на  $P < 0.05$  е приета за статистически значима.

## РЕЗУЛТАТИ

Първоначалният скрининг по двата зададени параметъра даде извадка от 265 пациенти с извършени 312 катетърни аблации. Поради неясни или непълни данни относно перипроцедурната антикоагулация отпаднаха 55 пациенти. От останалите 210 пациенти с налични пълни данни 51 пациенти (с 60 аблации) са били на лечение с АВК (аценокумарол). При 28 от тях (33 аблации) приемът на АВК е прекратяван и е провеждан хепаринов мост (група 1). При другите 23 пациенти (27 аблации) лечението с АВК е продължено и хепаринов мост не е осъществяван (група 2). От 159 пациенти (с извършени 164 аблации), антикоагулирани с ДОАК, отпаднаха 29 поради прекъсване на приема на ДОАК и установяване на хепаринов мост. От останалите 130 пациенти бяха подбрани 27 пациенти (29 аблации) с продължено перорално лечение с ДОАК без хепаринов мост (група 3), и с демографски и клинични характеристики, подобни на тези от група 1 (фиг. 1).

Придружаващите заболявания при всичките 78 пациенти са, както следва: коронарна болест на сърцето (включва стар миокарден инфаркт и/или перкутанна коронарна интервенция и/или аортокоронарен байпас) – 17 пациенти (21.8%); наличие на пейсмейкър – 9 пациенти (11.5%); стар мозъчен инсулт – 6 пациенти (7.7%); захарен диабет – 21 пациенти (26.9%); хипотиреозидизъм – 8 пациенти (10.3%); артериална хипертония – 54 пациенти (69.2%); клапна протеза – 7 пациенти (2-ма с аортни клапни биопротези и 5 с механични клапни протези, от които 4 митрални) (9%); оперирана вродена сърдечна малформация – 3-ма пациенти (1 междукамерен дефект тип Gerbode, 1 тетралогия на Fallot, 1 междупредсърден дефект) (3.8%); хипертрофична кардиомиопатия с митрална анулопластика и хирургична ексклузия на левопредсърдното ухо – 1 пациент (1.3%); сърдечна недостатъчност с понижена фракция на изтласкване – 4 пациенти (5.1%).

Основните характеристики на пациентите са показани в таблица 1. Единственият параметър с нормално разпределение е скоростта на гломерулна филтрация.



Съкращения: n – брой пациенти; АВК – антагонист на витамин К; ДОАК – директен орален антикоагулант

Фиг. 1. Селекция на пациентите

Таблица 1.

| Показател                          | АВК с хепаринов мост (1)  | АВК без хепаринов мост (2) | ДОАК без хепаринов мост (3) | P (1-2) | P (1-3) | P (2-3) |
|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------|---------|---------|
| Пол                                |                           |                            |                             |         |         |         |
| Мъже (n, %)                        | 21 (75)                   | 14 (61)                    | 18 (67)                     | 0.284   | 0.5     | 0.673   |
| Жени (n, %)                        | 7 (25)                    | 9 (39)                     | 9 (33)                      |         |         |         |
| Възраст (години)                   | 61<br>(54 – 66.3)         | 70<br>(56.3 – 74.8)        | 65<br>(49.7 – 71)           | 0.283   | 0.522   | 0.344   |
| Серумен креатинин (μmol/L)         | 97<br>(90 – 108.3)        | 101<br>(89 – 114)          | 91<br>(82 – 109)            | 0.329   | 0.469   | 0.081   |
| eGFR (ml/min/1.74 m <sup>2</sup> ) | 66.1 ± 15.5<br>(32 ÷ 105) | 55.7 ± 17.9<br>(18 ÷ 90)   | 65.8 ± 13<br>(39 ÷ 92)      | 0.043   | 0.997   | 0.074   |
| CHA2DS2-VASc                       | 2 (1-3)                   | 2 (1-4)                    | 2 (1-4)                     | 0.208   | 0.481   | 0.552   |
| HAS-BLED                           | 0 (0-1)                   | 1 (0-1)                    | 1 (0-1)                     | 0.085   | 0.089   | 0.988   |
| ЛП дилатация (n, %)                | 20 (71.4)                 | 13 (56.5)                  | 15 (55.6)                   | 0.272   | 0.225   | 0.946   |
| Придружаващи (n, %)                |                           |                            |                             |         |         |         |
| КБС                                | 5 (17.9)                  | 5 (21.7)                   | 7 (25.9)                    | 0.731   | 0.473   | 0.732   |
| PM                                 | 2 (7.1)                   | 6 (26.1)                   | 1 (3.7)                     | 0.067   | 0.578   | 0.024   |
| Инсулт                             | 2 (7.1)                   | 1 (4.3)                    | 3 (11.1)                    | 0.676   | 0.612   | 0.384   |
| ЗД                                 | 6 (21.4)                  | 8 (34.8)                   | 7 (25.9)                    | 0.292   | 0.697   | 0.5     |
| Хипотиреозидизъм                   | 5 (17.9)                  | 2 (8.7)                    | 1 (3.7)                     | 0.349   | 0.095   | 0.463   |
| АХ                                 | 21 (75)                   | 15 (65.2)                  | 18 (66.7)                   | 0.45    | 0.5     | 0.915   |
| Клапна протеза                     | 4 (14.3)                  | 3 (13)                     | 0                           | 0.904   | 0.055   | 0.067   |
| СНнФИ                              | 2 (7.1)                   | 2 (8.7)                    | 0                           | 0.839   | 0.161   | 0.122   |

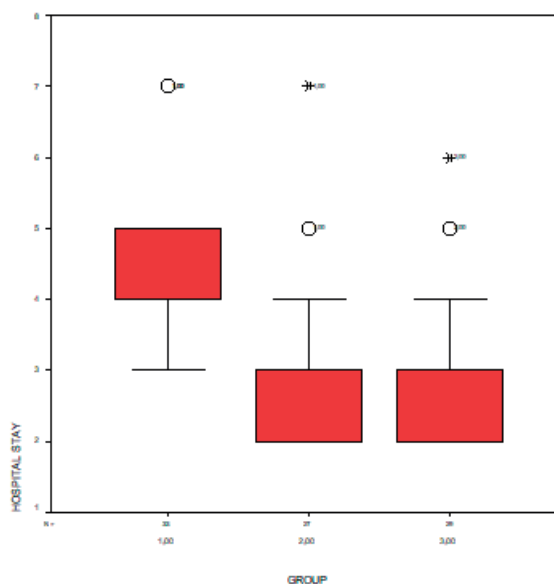
P (1-2) – сравнение между група 1 и 2; P (1-3) – сравнение между група 1 и 3; P (2-3) – сравнение между група 2 и 3.

### Процедурни резултати

Извършени са общо 89 катетърни аблации – 33 в група 1, 27 в група 2, и 29 в група 3. Процедурните показатели, данните за перипроцедурната антикоагулация, усложненията и продължителността на болничния престой са представени в табл. 2. Продължителността на болничния престой, която основно ни интересуваше, е представена на фиг. 2 и е 4 дни в група 1 (IQR 3.67 – 5 дни), 2 дни в група 2 (IQR 2-3 дни) и 2 дни в група 3 (IQR 2-3 дни). Скъсяването на престоя е средно с 35-40% (1.5-1.7 дни) в групите без хепаринов мост и е сигнификантно спрямо група 1,  $P < 0.001$ . Разликата между групи 2 и 3 не е значима.

Всички усложнения са сърдечно-съдови и са регистрирани само в група 1, т.е. при пациенти на АВК с хепаринов мост. Те са общо 3 и са при трима различни пациенти – 1 ятрогенна артерио-венозна комуникация на пункционно място, наложила оперативно лечение; 1 непулсиращ хематом на пункционно място, третиран консервативно; 1 малък перикарден излив, регистриран на следващия ден след процедурата, наложил временно прекратяване на ОАК, с последваща бърза и пълна резорбция от НСПВС и кортикостероид. Неврологични услож-

нения или системен емболизъм не са регистрирани при никой. При едномесечно проследяване не са регистрирани други усложнения.



Фиг. 2. Бокс-лот графика на продължителността на болничния престой по групи

Таблица 2.

| Показател  | АВК с хепаринов мост (1)  | АВК без хепаринов мост (2) | ДОАК без хепаринов мост (3) | P (1-2) | P (1-3) | P (2-3) |
|--|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------|---------|---------|
| Проста аблация (n, %)  | 20 (60.6)                 | 18 (66.7)                  | 18 (62.1)                   | 0.631   | 0.907   | 0.722   |
| Комплексна аблация (n, %)  | 13 (39.4)                 | 9 (33.3)                   | 11 (37.9)                   | –       | –       | –       |
| Иригиран катетър (n, %)  | 16 (50)                   | 17 (63)                    | 22 (75.9)                   | 0.322   | 0.039   | 0.299   |
| Продължителност на процедурата (min)                                   | 120 (90-180)              | 110 (90-176.7)             | 150 (90-210)                | 0.233   | 0.974   | 0.375   |
| DAP (uGy*m <sup>2</sup> )  | 3536.5<br>(1974.6-4810.9) | 1886.1<br>(1309.7-4312)    | 3142.6<br>(1556.9-4682.1)   | 0.048   | 0.419   | 0.29    |
| INR  | 2.64<br>(2.27-3.05)       | 2.43<br>(2.19-2.62)        | 1.26<br>(1.16-1.38)         | 0.076   | –       | –       |
| Последен прием на ОАК (часове преди РФА)                               | 60<br>(60-60)             | 15<br>(12.3-18.7)          | 12<br>(12-15)               | < 0.001 | < 0.001 | 0.001   |
| Възобновяване на приема на ОАК в същия ден (n, %)                      | 32 (97)                   | 27 (100)                   | 28 (96.6)                   | 0.739   | 0.242   | 0.692   |
| Възобновяване на приема на ОАК на следващия ден (n, %)                 | na                        | 0                          | 1 (3.4)                     | –       | –       | –       |
| Възобновяване на приема на ОАК на по-следващия ден или по-късно (n, %) | na                        | 0                          | 0                           | –       | –       | –       |
| Перипроцедурни усложнения (n, %)                                       |                           |                            |                             |         |         |         |
| сърдечно-съдови  | 3 (9)                     | 0                          | 0                           | 0.111   | 0.099   | –       |
| неврологични   | 0                         | 0                          | 0                           | –       | –       | –       |
| Болничен престой (в дни)   | 4 (3.67-5)                | 2 (2-3)                    | 2 (2-3)                     | < 0.001 | < 0.001 | 0.195   |

P (1-2) – сравнение между група 1 и 2; P (1-3) – сравнение между група 1 и 3; P (2-3) – сравнение между група 2 и 3.

na – при 1 процедура в група 1 антикоагулантът изобщо не е възобновяван

## ОБСЪЖДАНЕ

Основната находка в настоящото ретроспективно проучване е, че прекъснатата перорална антикоагулация с АВК с установяване на хепаринов мост е свързана със сигнификантно удължаване на болничния престой и тенденция към повече перипроцедурни сърдечно-съдови усложнения.

Повечето от изходните характеристики на пациентите са доста близки. Изключение е скоростта на гломерулна филтрация, която е значимо по-ниска при пациентите от група 2 в сравнение с тези от група 1. Това изглежда необичайно. Възможно обяснение е, че практически всички пациенти от група 2 хронологично попадат след началото на периода на по-приемливо реимбурсиране на комплексните катетърни аблации, което е позволило да се разшири пациентската популация и в нея да попаднат по-възрастни пациенти с влошена бъбречна функция, за които е много по-вероятно да приемат АВК. От друга страна, пациентите от група 3 бяха подбрани да съответстват по характеристики на тези от група 1, поради което гломерулната филтрация в тези две групи не се различава, а и в група 3 изначално се очаква тя да е по-висока заради показанията за прилагане на ДОАК. Във връзка с тази находка е необходимо да се направи важно уточнение по отношение и на трите групи – повечето пациенти от група 1 с АВК и хепаринов мост хронологично са от началото на проучения период, когато не прилагаме друг антикоагулантен режим, ДОАК се използва относително рядко и комплексните аблации практически не се реимбурсираха. Пациенти от групи 2 и 3 в този начален период липсват. Непрекъснатият режим на ОАК беше въведен от нас през април 2017 г. и се прилага рутинно от януари 2018 г. – в този 8-месечен период успоредно се прилагаха и двата режима на перипроцедурна антикоагулация, т.е. има пациенти и от трите групи, а след това пациенти от група 1 липсват почти напълно. Тази постепенна промяна в проучения период засяга и други практики освен перипроцедурния антикоагулантен режим – например през последните две години започнахме да използваме по правило иригирани катетри за аблация на типично предсърдно трептене и употребата на ДОАК осезаемо нарасна. Предполагаме, че именно тази хронологична последователност в групите е причина и за тенденцията към значимо по-нисък HAS-BLED сбор в група 1 – вероятно липсата на реимбурсация в този времеви период е довела до по-рестриктивен подбор на пациенти с налични показания за аблация.

По отношение на основната находка за скъсен болничен престой резултатът може да изглежда очакван и вероятно това е причината влиянието на непрекъснатата ОАК върху престоя да е практически непроучено. От друга страна обаче, не трябва да се забравя, че при аблация на предсърдно мъждене и трептене предпроцедурната подготовка включва по правило трансезофагеална ехокардиография и/или мултидетекторна компютърна томография на сърцето – изследвания, които рядко могат да се осъществят незабавно с постъпването на пациента в болницата и обикновено добавят поне 1 ден към престоя, т.е. очакването за по-къс престой при непрекъснатата ОАК всъщност не е изцяло оправдано. Дори и при това условие обаче, болничният престой при непрекъснат режим на ОАК е значимо по-кратък, което ни кара да приемем, че именно отпадането на хепариновия мост е причината за скъсяването му. За отбелязване е, че в единствената публикация, изследваща влиянието на хепариновия мост върху продължителността на болничния престой при катетърна аблация на предсърдно мъждене, Imamura и сътр. установяват скъсяване средно с около 30%, което е от сходен порядък с нашите резултати [5]. Допускаме, че намаленият болничен престой е свързан и с редуцирани разходи за лечение, вкл. поради отпадане на необходимостта от лабораторни хемостазестологични тестове и от парентерално приложение на антикоагулант. За съжаление, въз основа на наличните данни не беше възможно да се направи анализ на разходите в зависимост от престоя.

Повечето от останалите процедурни резултати са сходни в трите групи. Съществено увеличеното използване на иригиран аблационен катетър в група 3 при непроменено съотношение на прости към комплексни аблации беше обяснено по-горе. На фона на общия брой процедури перипроцедурните усложнения са от обичаен порядък и вид, и бяха третирани консервативно, като само в 1 случай се наложи съдова операция. По-интересно е, че дори в такава малка популация те са регистрирани изцяло в група 1, което съвпада с предходни публикации [3].

### Ограничения

Проучването е ретроспективно и едноцентрово, а броят на пациентите в група 1 е лимитиран поради промяна на протокола за перипроцедурна антикоагулация в рамките на проучения период. Резултатите по отношение на усложненията обаче съвпадат с публикувани проспективни студии, а по отношение на основния проучен показател са логични, съвпадат с предходна публикация и разликата е толкова изразена, че трудно може да бъде отдадена на случайност.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, непрекъснатата перорална антикоагулация без хепаринов мост води до сигнификантно скъсяване на болничния престой и до редукция на усложненията при планова катетърна аблация на предсърдно мъждене и трептене, независимо от вида на използвания антикоагулант.

---

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография

1. Шалганов, Ч., М. Стоянов, Б. Кунев, К. Джинсов. Катетърна аблация на фона на непрекъсната терапия с орални антикоагуланти – практическият опит на единичен български център. *Българска кардиология*, 2018;24(4):12-18.

2. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on

catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2017;14(10):e275-e444.

3. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. For the BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2015;373(9):823-833.

4. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*, 2014;129(25):2638-2644.

5. Imamura K, Yoshida A, Takei A, et al. Dabigatran in the periprocedural period for radiofrequency ablation of atrial fibrillation: efficacy, safety, and impact on duration of hospital stay. *J Interv Card Electrophysiol*, 2013;37(3):223-231.

6. Laliberté F, Pilon D, Raut MK, et al. Hospital length of stay: is rivaroxaban associated with shorter inpatient stay compared to warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation? *Curr Med Res Opin*, 2014;30(4):645-653.

## ДЕСНИЯТ, ИЛИ ПРАВИЛНИЯТ, ПЪТ КЪМ ЛЯВАТА КАМЕРА ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЕТЕЖКА ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ – ЕХОКАРДИОГРАФСКИ ПРЕДИКТОРИ ЗА СТРЕС-ИНДУЦИРАНА ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ

*Р. Чернева<sup>1</sup>, Ж. Чернева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести "Св. София" – София

<sup>2</sup>Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР – София

## THE "RIGHT WAY" TO THE LEFT CHAMBER IN NON-SEVERE COPD – ECHOCARDIOGRAPHIC PREDICTORS FOR STRESS INDUCED LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION

*R. Cherneva<sup>1</sup>, Z. Cherneva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>University Hospital for Respiratory Diseases "St. Sophia" – Sofia

<sup>2</sup>University Hospital of the Ministry of Internal Affairs – Sofia

### Резюме.

**Въведение:** Задухът е водещо оплакване както при хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ), така и при сърдечната недостатъчност със запазена систолна функция (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF). Ехокардиографията, проведена в условията на покой, много често не осигурява навременна диагноза на маскираната сърдечна недостатъчност при тази група пациенти. **Целта** на проучването е да се оцени предиктивната стойност на кардиопулмоналните и ехокардиографските параметри в покой за ранното диагностициране на HFpEF при пациенти с нетежък ХОББ, които са със задух при физическо усилие, без клинично изяви сърдечно-съдови заболявания (исхемична болест, сърдечна недостатъчност, неконтролирана артериална хипертензия). **Материал и методи:** При 104-ма пациенти с нетежък ХОББ е проведена ехокардиография в покой и 1-2 минути след пика на кардиопулмоналното изследване. Пациентите са разделени в две групи според наличието на стрес-индуцирана левокамерна диастолна дисфункция (стрес-ЛКДД): пациенти със ( $E/e' > 15$ ) и без ( $E/e' < 15$ ) стрес-ЛКДД. Изследвана е предиктивната стойност на кардиопулмоналните и ехокардиографските показатели в покой за оценка на стрес- $E/e'$  съотношението. **Резултати:** Стрес-индуцираната ЛКДД е установена при 67/104 (64%) пациенти. Те са били с по-нисък праг на натоваарване, по-ниска минутна кислородна консумация ( $VO_2$ ), по-ниска минутна вентилация (VE) и по-високи стойности на съотношението  $VE/VC_{O_2}$  в сравнение с пациентите без стрес-индуцирана ЛКДД. Най-добрите предиктори за стрес-ЛКДД са деснопредсърдният обемен индекс (right atrium volume index – RAVI), деснокамерният (ДК) парастернал диаметър и съотношението  $E/A > 0.75$  от PWD на трикуспидален кръвоток. Тяхното комбинирано използване диагностицира стрес-ЛКДД с 91.2% точност. **Заклучение:** При пациентите с нетежък ХОББ със задух при усилие, без клинично изяви сърдечно-съдови заболявания е налице висока честота на стрес-ЛКДД. RAVI, ДК парастернал диаметър и съотношението  $E/A > 0.75$  от PWD на трикуспидален кръвоток са независими предиктори за стрес-ЛКДД при тази група пациенти.

### Ключови думи:

стрес-ехокардиография, хронична обструктивна белодробна болест, стрес-индуцирана левокамерна диастолна дисфункция

### Адрес

Д-р Радостина Влаева Чернева, дм, Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести "Св.

### за кореспонденция:

София", ул. „Хан Пресиян“ № 17, e-mail: cherneva\_radost@yahoo.com

### Abstract.

**Background:** Dyspnea is a major complaint of both chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Thus, it often remains underdiagnosed in COPD when only echocardiography at rest is applied. **Aim:** The aim of the study was to evaluate the predictive value of cardio-pulmonary and echocardiographic parameters at rest for the diagnosis of HFpEF in non-severe COPD patients, who complain of exertional dyspnea and are free of clinically overt cardiovascular diseases (ischemic heart disease, heart failure, uncontrolled arterial hypertension). **Material and methods:** A total of 104 COPD patients underwent echocardiography before cardio-pulmonary exercise testing (CPET)

and 1-2 minutes after peak exercise. Patients were divided into two groups based on the peak  $E/e'$ : patients with stress induced left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) –  $E/e' > 15$  (HFpEF) and patients LVDD (without HFpEF). CPET and echocardiographic parameters at rest were measured and their predictive value for stress  $E/e'$  was analyzed. Results: Stress induced LVDD occurred in 67/104 patients (64%). Those patients had lower work load, lower  $VO_2$  consumption, lower minute ventilation and higher  $VE/VCO_2$  slope in comparison to patients without. None of the CPET correlated to stress  $E/e'$ . The best independent predictors for HFpEF were right atrium volume index (RAVI), right ventricular parasternal diameter and  $RV E/A > 0.75$ . Their combination predicted HFpEF with the accuracy of 91.2%. **Conclusion:** There is a high prevalence of HFpEF in non-severe COPD patients with exertional dyspnea, free of overt cardiovascular disease. RAVI, right ventricular parasternal diameter and  $E/A > 0.75$ , measured by PWD of the tricuspid valve were the only independent predictors of HFpEF in these patients.

**Key words:** stress echocardiography, chronic obstructive pulmonary disease, stress induced left ventricular diastolic dysfunction

**Address for correspondence:** Radostina Vlaeva Cherneva, MD, PhD, University Hospital for Respiratory Diseases "Sv. Sophia", Sofia, 17 Han Presiyan St, e-mail:cherneva\_radost@yahoo.com

## ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) все още се асоциира със значителна заболяемост и смъртност [16]. Съречно-съдовите (СС) усложнения са сред водещите причини за това. Ето защо тяхното ранно диагностициране е важно за терапевтичния контрол и правилния клиничен подход при тази група пациенти [13, 47]. Пациентите с ХОББ са с четири пъти по-висок риск за развитие на коронарна болест и левокамерна дисфункция. Проучвания, проведени с магнитен резонанс, установяват структурни промени и функционални (диастолни) нарушения дори при пациенти с нетежък ХОББ със задух при усилие, без придружаващи СС рискови фактори [17, 43, 48]. Общите симптоми между ХОББ и сърдечната недостатъчност със запазена систолна функция забавят диагностицирането на последната при тази група пациенти. Задухът и намаленият физически капацитет са свързани с различни патофизиологични механизми: повишеното налягане на левокамерно (ЛК) пълнене, повишеното пулмокапиллярно налягане, нарушения във вентилация-перфузия съотношението. ЛК диастолно налягане в покой по-често е нормално и нараства абнормно по време на натоварване. Динамичното му проследяване е валидиран метод за оценка на стрес-индуцираните промени [9, 24, 41]. Ето защо стрес-ехокардиографията, комбинирана с кардиопулмонално тестване, могат да разграничат сърдечната от дихателната генеза на задуха [23, 40].

Едновременното провеждане на стрес-индуцираната ехокардиография и кардиопулмоналното изследване може да подпомогне ранното диагностициране на стрес-ЛКДД при пациенти с нетежък ХОББ със задух при усилие, без придружаващи

съречно-съдови заболявания (СС3), както и да разграничи причините за намаления физически капацитет при тази група пациенти. Прилагането на тези изследвания обаче отнема време и изисква използването на специална апаратура. Имайки предвид това, целите на нашето проучване са: 1) да се диагностицира честотата на стрес-индуцирана ЛКДД при пациенти с нетежък ХОББ без клинично изяви съречно-съдови заболявания (исхемична болест, сърдечна недостатъчност, неконтролирана артериална хипертония), които се оплакват от задух при усилие; 2) да се установи кои от ехокардиографските показатели в покой са предиктори за стрес-ЛКДД.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### Пациенти и протокол на проучването

Това е ретроспективно проучване, проведено при 224 пациенти, диагностицирани с ХОББ в Университетската болница за лечение на белодробни болести „Св. София“. Сто шестдесет и трима от тях отговарят на критериите за нетежък ХОББ – ФЕО1 > 50%. Всички те са били със задух при усилие, без клинично изяви съречно-съдови заболявания (исхемична болест, сърдечна недостатъчност, неконтролирана артериална хипертония).

Имайки предвид изключващите критерии, сто и четирима (64 мъже, 40 жени) на средна възраст  $62.9 \pm 7.5$  год. са били включени в проучването (*Етична комисия – протокол 5/12.03.2018*). Всички пациенти са подписали информирано съгласие за участие. Те са били предварително запознати с целите на проучването, неговата научна стойност и представянето на данните на различни форуми.

Изключващите критерии са: 1) ФИ < 50%; 2) ЛКДД в покой повече от първа степен; 3) ехокардиографски данни за пулмонална хипертония; 4) клапна болест; 5) известна кардиомиопатия; 6) неконтролирана артериална хипертония (систолично артериално налягане > 180 mm Hg и диастолично артериално налягане > 90 mm Hg); 7) предсърдно мъждене или малигна камерна аритмия; 8) исхемична болест на сърцето; 9) анемия; 10) захарен диабет; 11) рак; 12) хронично бъбречно заболяване; 13) скорошна гръдна или коремна операция; 14) скорошна екзацербация (през последните три месеца); 15) промяна в терапията (през последните три месеца).

### Изследвания

#### Функционално изследване на дишането

Всички участници са преминали предварително клиничен преглед, рентгенография, спирометрия, електрокардиограма, ехокардиография. Включените в проучването пациенти са провели спирометрия и тест с натоварване. Двата теста са осъществени с Vyntus, Carefusion, Германия, и са извършени според актуалните ръководни препоръки. Спирометрията е проведена след бронходилататорен тест – апликация на салбутамол (400 µg). Според Европейското белодробно дружество, диагнозата ХОББ се поставя след бронходилататорен тест при съотношение ФЕО1/ФВК < 70% [33]. Пациентите, включени в проучването, са с лека/умерена обструкция (ФЕО1 > 50%). Тежестта на ХОББ се определя според критериите на GOLD [20].

#### Стрес-тест протокол – кардиопулмонално тестване (КПТ)

Всички пациенти са преминали през симптом-лимитиран тест на натоварване според действащите препоръки [21]. Той е проведен на колело, след клиничен преглед и спирометрия. Газовите и обемни анализатори са били калибрирани преди всеки тест. Клиничното мониториране на пациентите включва стандартна електрокардиограма по време на цялото изследване; мануално измерване на артериалното налягане и пулса в края на всяка фаза.

Приложен е продължителен рамп-протокол – двуминутна фаза без натоварване – (0 W), фаза на натоварване, всяка с продължителност две минути, като увеличаването на натоварването е с по 20 W за всяко стъпало. Пациентите са инструктирани да карат колелото с 60-65 оборота в минута.

Направен е газов анализ на издишания въздух при всяко издишване. Измерени са пиковите стойности на кислородната консумация, продукцията на

въглероден диоксид и вентилаторната ефективност (VE/VCO<sub>2</sub>) за 30 секунди през последната фаза от теста на натоварване. Пиковите стойности на респираторния квотиент са изчислени въз основа на тях. RER > 1.1 се приема като максимално усилие. Скалата на Borg се използва за оценка на задуха.

#### Ехокардиография

Стандартните структурни и хемодинамични параметри на двете камери са определени чрез едно-, двуразмерна и доплер-ехокардиография – пулсов (PWD) и тъканен доплер (TDI). Систолната функция на лявата камера е оценена по метода на Simpson. Левокамерната диастолическа дисфункция е определена според ръководствата на Американското дружество по ехокардиография и Европейската асоциация по сърдечно-съдова образна диагностика от 2016 г. [36]. За определяне на съотношението E/A е използван PWD и за измерване на e' – TDI. Определена е средната стойност на e', измерена от медиалната и латералната страна на митралния анулус. Пиковата стойност на съотношение E/e' > 15 е приета като маркер за стрес-ЛКДД. Поради търсене на „десния“, или правилният път към лявата камера не е изчислен индексираният обем на ЛП за оценка на диастолическата функция, което може да се посочи като недостатък на проучването.

Размерите на ДК са оценени от стандартните позиции – по дълга парастернална ос и от четирикухинен срез [29]. TAPSE и S-пиковата скорост са използвани за оценка на ДК систолна функция. Дебелината на деснокамерната стена (RVWT) е измерена в края на диастолата. Систоличното пулмонално налягане е измерено по формулата на Bernoulli и чрез времето на акселерация (AT) [18, 46]. Деснопредсърдният обемен индекс (RAVI) е измерен в телесистолата на ДК по метода на Симпсън.

#### Статистически анализ

За представяне на клиничните и демографските данни е приложена дескриптивна статистика. Тестът на Колмогоров-Смирнов е използван, за да се определи видът на разпределение в извадката. Количествените променливи са представени като медиана и интерквартилен обхват, когато липсва нормално разпределение; при наличие на такова данните са представени като средно и стандартно отклонение. Категорийните променливи се представят като пропорции. Сравнени са данните на пациентите със и без ЛКДД. При наличие на количествени променливи с правилно разпределение е използван тестът на Student за независими извадки. Тестът на Mann-Whitney-U е приложен в останалите случаи. Категорийните променливи са сравнени с помощта на  $\chi^2$  тес-



та или на точния тест на Fisher. Корелационният анализ на Spearman оценява връзката между клиничните параметри и стрес-индуцираната ЛКДД. Чрез РОК анализ са установени ЛК ехокардиографски параметри в покой, които могат да разграничат стрес-ЛКДД ( $E/e' > 15$ ) от тези без ( $E/e' < 15$ ). Избрани са cut-off стойности с най-добра чувствителност и специфичност. За оценка на предиктивната стойност на кардиопулмоналните и ехокардиографските показатели по отношение на стрес-ЛКДД ( $E/e' > 15$ ) е използван и унивариантен регресионен анализ. За определяне на независимите предиктори за стрес-ЛКДД –  $E/e' > 15$ , както и за създаването на многокомпонентни прогностични модели е приложен мултивариантен логистичен регресионен анализ.

Стойност на  $p < 0.05$  е приета за статистически значима, използвайки SPSS® 13.0 Software (SPSS, Inc, Chicago, Ill).

## РЕЗУЛТАТИ

### Демографски и клинични данни

Пациентите, включени в проучването, са от кавказки произход, на средна възраст  $62.50 \pm 8.5$  год. и с индекс на телесна маса (body mass index – BMI)  $27.26 \pm 6.92$  kg/m<sup>2</sup>. Те са разделени на две групи – пациенти с ЛКДД – 64% (67/104), и без ЛКДД – 36% (37/104). Не се установява значима разлика по отношение на демографските, респираторните и СРЕТ показатели между двете групи пациенти – табл. 1.

Таблица 1. Антропометрични, клинични и кардиопулмонални характеристики при пациенти със и без стрес-ЛКДД

|  | Пациенти без стрес ЛКДД (37) | Пациенти със стрес ЛКДД (67) | p-стойност |
|--|------------------------------|------------------------------|------------|
| Демографски параметри                    |                              |                              |            |
| Възраст, години                          | 60.00 ± 7.00                 | 64.00 ± 7.00                 | 0.143*     |
| Мъже:жени, пол, n                        | 21:16                        | 44:23                        | 0.298‡     |
| Настоящи пушачи, n (%)                   | 23(62)                       | 39 (58)                      | 0.176‡     |
| Бивши пушачи, n (%)                      | 4 (11)                       | 17 (25)                      | 0.981‡     |
| Непушачи, n (%)                          | 10 (27)                      | 11 (17)                      | 0.375‡     |
| Пакетогодини                             | 27.21 (23.87-31.76)          | 33.79 (30.51 ± 37.87)        | 0.491‡     |
| Индекс на телесна маса kg/m <sup>2</sup> | 27.00 (24.75-31.00)          | 27.96 (22.75-30.75)          | 0.207†     |
| Вентилаторни показатели                  |                              |                              |            |
| ФВК, l/min                               | 2.06 (1.76-3.09)             | 2.34 (1.77-3.09)             | 0.213†     |
| ФЕО 1, l/min                             | 1.31 (0.94-1.53)             | 1.36 (1.14-1.75)             | 0.408†     |
| ФЕО1/ФВК %                               | 60.5 (46.91-67.47)           | 53.30 (45.76-66.55)          | 0.764†     |
| mMRC                                     | 1.55 ± 0.49                  | 1.70 ± 0.79                  | 0.891†     |
| АКР                                      |                              |                              |            |
| pO <sub>2</sub> , mm Hg                  | 68.60 (63.4-71.8)            | 71.35 (64.7-74)              | 0.298†     |
| pCO <sub>2</sub> , mm Hg                 | 32.30 (30.1-35.37)           | 37.65 (32.5-40)              | 0.275†     |
| Sat, %                                   | 94.9 (94.4-95.25)            | 95.00 (94.02-95.67)          | 0.763†     |
| КПТ параметри                            |                              |                              |            |
| Пиково натоварване, W                    | 82.75 (69.8-89.1)            | 76.05 (68.4-92.1)            | 0.041†     |
| Пикова VE, l/min                         | 40 (34-52.5)                 | 38.50 (32-48)                | 0.148†     |
| Пикова V'O <sub>2</sub> , ml/min/kg      | 14.30 (12.6-16.15)           | 13.90 (12.67-15.7)           | 0.794†     |
| RER                                      | 1.06 (0.98-1.19)             | 1.09 (1.00-1.28)             | 0.808†     |
| Пиков O <sub>2</sub> пулс ml/удар        | 9.80 (9.5-12.2)              | 7.90 (6.15-9.32)             | 0.751†     |
| Пикова VE/VCO <sub>2</sub> slope         | 34.08 (33.98-36.72)          | 36.93 (34.19-38.74)          | 0.032†     |
| GOLD стадий                              |                              |                              |            |
| GOLD I, n (%)                            | 9 (56%)                      | 7 (44%)                      | 0.701†     |
| GOLD II, n (%)                           | 16 (18%)                     | 72 (82%)                     | 0.435 †    |

\*Тест на Студент; †Mann-Whitney U-тест; ‡ chi square тест; § Съкращения: ЛКДД – левокамерна диастолна дисфункция; GOLD – Общоприета инициатива при обструктивна белодробна болест; O<sub>2</sub> pulse – кислороден пулс; VE – минутна вентилация; RER – респираторен quotиент; V'O<sub>2</sub> – кислородна консумация; VE/VCO<sub>2</sub> slope – вентилаторна ефективност.

Пациентите с лек ХОББ са 16 (15%), а с умерен ХОББ – 88 (85%). Седем (44%) от пациентите с лек ХОББ имат маскирана сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, а останалите 9 (56%) са без. Седемдесет и двама (82%) от пациентите с умерен ХОББ имат маскирана сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, докато 16 (18%) от тях не показват такава.

Според критериите на Американското торакално дружество/Американската колегия по респираторна медицина всички пациенти са постигнали максимално натоварване. Повечето от тях – 78 (75%), са спрели натоварването поради задух. Задухът е лимитиращ фактор при 65 (97%) от пациентите с маскирана сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване и при 13 (35%) от тези без маскирана сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Умора в краката е причина за преустановяване на натоварването при 26 лица (25%) от цялата група пациенти, като

само двама от тях са с маскирана сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Вентилаторните и сърдечно-съдовите параметри по време на натоварване са описани в табл. 1. Двадесет и четирима (65%) от пациентите без маскирана сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване са преустановили натоварването поради умора в краката и 13 (35%) от тях поради задух. Тези пациенти са достигнали по-голям интензитет на натоварване, показали са по-висока минутна вентилация на върха на натоварването, по-висок кислороден пулс и кислородна консумация при анаеробния вентилаторен праг в сравнение с лицата със маскирана сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.

### ЛК параметри

Изследваните пациенти са с нормални ЛК размери и запазена ЛК систолна функция (табл. 2); дебелина на ЛК стена – 12 mm (11-13 mm); 62% от пациентите са с данни за ЛК хипертро-

Таблица 2. Ехокардиографски параметри при пациенти със и без стрес-ЛКДД

|  | Пациенти без стрес-ЛКДД (37) | Пациенти със стрес-ЛКДД (67) | p-стойност |
|--|------------------------------|------------------------------|------------|
| ЛК структурни параметри                    |                              |                              |            |
| TDD, mm                                    | 50 (47.5-53)                 | 52 (48-55)                   | 0.506*     |
| TSD, mm                                    | 32 (28-35)                   | 34 (30-37)                   | 0.463*     |
| TDV, ml                                    | 120 (110-130)                | 122.5 (115-142)              | 0.626*     |
| TSV, ml                                    | 39 (37-43)                   | 42 (39-44)                   | 0.461*     |
| Septum, mm                                 | 12.00 (11-13)                | 12.00 (11-13)                | 0.897*     |
| PW, mm                                     | 12.00 (11.75-12)             | 12.00 (11-13)                | 0.981*     |
| ЛК функционални параметри в покой          |                              |                              |            |
| LVEF, %, Simpson                           | 63.50 (60-66)                | 60.00 (57-65)                | 0.673*     |
| E/A отношение                              | 0.79 (0.75-0.85)             | 0.85 (0.76-1.20)             | 0.420*     |
| E/e' средно отношение                      | 6.66 (6.25-8.33)             | 6.97 (5.76-8.15)             | 0.736*     |
| ЛК функционални параметри след натоварване |                              |                              |            |
| E/A отношение                              | 1.25 (0.8-1.5)               | 1.73 (1.55-2.00)             | 0.042*     |
| E/e' средно отношение                      | 8.07 (6.7-9.6)               | 17.33 (15.71-8.46)           | 0.038*     |
| ДК структурни параметри                    |                              |                              |            |
| RAVI, ml/m <sup>2</sup>                    | 17.57 (16.07-19.97)          | 22.66 (21.31-24.13)          | 0.037*     |
| RWT, mm                                    | 5.00 (4.5-6.5)               | 6.50 (6-7)                   | 0.046*     |
| ДК парастернал диаметър, mm                | 23 (21-25)                   | 28 (26-31)                   | 0.048*     |
| ДК базален диаметър, mm                    | 35 (32-36)                   | 37 (35.5-38)                 | 0.136*     |
| ДК среден диаметър, mm                     | 24 (22-26.75)                | 26 (24.5-29)                 | 0.625*     |
| ДК функционални параметри в покой          |                              |                              |            |
| E/A ratio                                  | 0.83 (0.75-0.95)             | 0.69 (0.62-0.75)             | 0.761*     |
| E/e' aver                                  | 5.47 (4.56-5.69)             | 4.16 (3.33-5.00)             | 0.764*     |
| TAPSE, mm                                  | 23.00 (22.00-26.00)          | 22.00 (21.00-23.00)          | 0.985*     |
| AT, ms                                     | 170 (163.75-180)             | 170 (160-180)                | 0.737*     |
| sPAP, mm Hg                                | 26.00 (25-28)                | 28.00 (25-30)                | 0.839*     |

\*Mann-Whitney U test

фия. Размерите на лявото предсърдие и лявата камера са в референтни стойности. 30% от пациентите са с първа степен ЛК диастолна дисфункция в покой (средно  $E/e' < 8$ ); останалите 70% са с нормална ЛК диастолна дисфункция в покой. 67% от всички пациенти са били със стрес-индуцирана ЛКДД ( $E/e' > 15$ ). Не е установена разлика между пациентите със/без стрес-ЛКДД по отношение на структурните и функционалните параметри (табл. 2).

#### ДК параметри

Не е установена значима разлика между двете групи по отношение на ДК функционални (сistolни и диастолни) параметри в покой. Геометрията на дясното предсърдие е ехокардиографският показател, по който двете групи се различават. Деснопредсърдният обемен индекс (right atrium volume index – RAVI), ДК парастернален диаметър и дебелината на ДК стена (right ventricular wall thickness – RVWT) значително се различават между двете групи пациенти. Средните стойности на RAVI при пациенти без стрес-ЛКДД са били по-ниски – 17.57 ml/m<sup>2</sup> (16.07-19.97 ml/m<sup>2</sup>), в сравнение с пациентите със стрес-индуцирана ЛКДД – 22.66 ml/m<sup>2</sup> (21.31-24.13 ml/m<sup>2</sup>). Подобна тенденция е налице и по отношение на RVWT – 5.00 mm (4.5-6.5 mm) при пациентите без стрес-индуцирана ЛКДД; 6.50 mm (6-7 mm) при тези със. Същото важи и за ДК парастернален диаметър 23 mm (21-25 mm) при пациентите без стрес-индуцирана ЛКДД срещу 28 mm (26-31 mm) при тези със (табл. 2).

#### Вентилаторни, кардиопулмонални, ехокардиографски параметри и стрес-ЛКДД

Корелационният анализ на Spearman показва, че нито един от изследваните вентилаторни и кардиопулмонални параметри не корелира със стрес-ЛКДД ( $E/e' > 15$ ). За разлика от тях, някои ехокардиографски показатели – ЛК Е/А отношение в покой, RAVI, RVWT, ДК парастернален диаметър, ДК Е/А отношение в покой, са статистически значимо свързани със стрес-ЛКДД ( $E/e' > 15$ ) (табл. 3). За да се определят най-добрите cut-off стойности на тези параметри, са построени РОК криви (табл. 4). Единственият функционален параметър на ЛК с клинично значение е отношението Е/А в покой  $> 0.86$ , което доказва наличие на стрес-ЛКДД с чувствителност – 56.06%, и специфичност – 77.78%. От показателите на дясната камера – RAVI, RVWT и ДК парастернален диаметър, са ехокардиографските параметри за диагностицирането на стрес-ЛКДД. Cut-off стойност на RAVI – 19.67 ml/m<sup>2</sup>, отличава

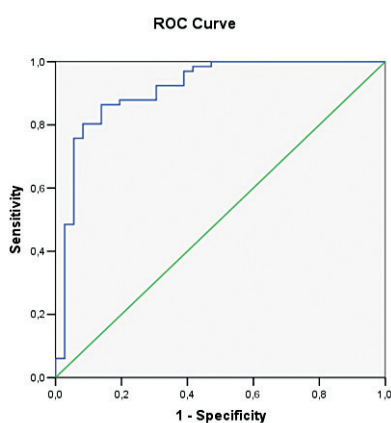
пациентите със стрес-ЛКДД от тези без, с чувствителност – 84.79%, и специфичност – 82.37% (фиг. 1); стойността на RVWT – 5.07 mm, с чувствителност – 78.34%, и специфичност – 58.36%; ДК парастернален диаметър – 25.5 mm, с чувствителност – 83.33%, и специфичност – 72.22% (фиг. 2); ДК Е/А отношение в покой над 0.75 разграничава стрес-ЛКДД с чувствителност – 75.76%, и специфичност – 83.33% (фиг. 3).

**Таблица 3. Корелационен анализ между вентилаторни, кардиопулмонални и ехокардиографски параметри и стрес-индуцирана ЛКДД (стрес-Е/е' отношение)**

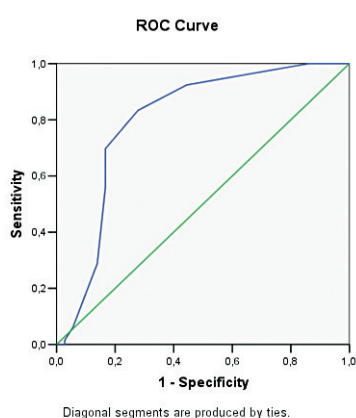
| Параметри                           | ЛКДД         |            |
|-------------------------------------|--------------|------------|
|                                     | Spearman rho | p-стойност |
| КПТ параметри                       |              |            |
| Пиково натоваване W                 | 0.029        | 0.843      |
| Пикова VE, l/min                    | 0.024        | 0.852      |
| Пикова V'O <sub>2</sub> , ml/min/kg | 0.128        | 0.567      |
| RER                                 | 0.063        | 0.743      |
| Пиков O <sub>2</sub> пулс, ml/удар  | 0.104        | 0.602      |
| Пикова VE/VCO <sub>2</sub> slope    | 0.354        | 0.079      |
| Вентилаторни параметри              |              |            |
| ФВК, l/min                          | 0.281        | 0.113      |
| ФЕО1, l/min                         | 0.017        | 0.958      |
| ЛК структурни параметри             |              |            |
| Septum, mm                          | 0.083        | 0.681      |
| PW, mm                              | 0.059        | 0.924      |
| ЛК функционални параметри в покой   |              |            |
| LVEF, %, Simpson                    | 0.392        | 0.563      |
| E/A ratio                           | 0.326        | 0.042      |
| E/e' aver ratio                     | 0.437        | 0.052      |
| ДК структурни параметри             |              |            |
| RAVI, ml/m <sup>2</sup>             | 0.601        | 0.039      |
| RVWT, mm                            | 0.150        | 0.047      |
| ДК парастернален диаметър, mm       | 0.283        | 0.042      |
| ДК базален диаметър, mm             | 0.093        | 0.068      |
| ДК среден диаметър, mm              | 0.031        | 0.092      |
| ДК функционални параметри в покой   |              |            |
| E/A ratio                           | 0.261        | 0.044      |
| E/e' aver                           | 0.038        | 0.714      |
| AT, msec                            | 0.542        | 0.821      |
| sPAP, mmHg                          | 0.227        | 0.284      |
| TAPSE, mm                           | 0.156        | 0.076      |

Таблица 4. РОК анализ на ехокардиографските параметри за диагностициране на стрес-ЛКДД

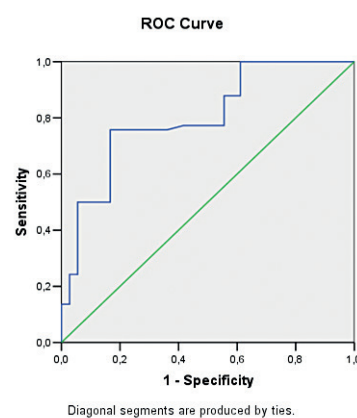
|                             | Площ под кривата | 95% ДИ    | Cut-off стойности | Чувствителност | Специфичност |
|-----------------------------|------------------|-----------|-------------------|----------------|--------------|
| ЛК Е/А отношение в покой    | 0.62             | 0.51-0.73 | 0.86              | 56.06%         | 77.78%       |
| ДК парастернал диаметър, mm | 0.79             | 0.69-0.90 | 25.5              | 83.33%         | 72.22%       |
| RVWT, mm                    | 0.57             | 0.48-0.76 | 5.07              | 78.34%         | 58.36%       |
| RAVI, ml/m <sup>2</sup>     | 0.88             | 0.82-0.93 | 19.67             | 84.79%         | 82.37%       |
| ДК Е/А отношение в покой    | 0.80             | 0.71-0.89 | 0.75              | 75.76%         | 83.33%       |



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

Със съответните cut-off стойности е проведен унивариантен регресионен анализ. Данните са представени в табл. 5. Стойности на RAVI над 19.67 ml/m<sup>2</sup> са с най-високо отношение на шансовете (OR) 19.26; (95% ДИ – 12.096-27.465); следвани от ДК парастернал диаметър – отношение на шансовете (OR) 13.00; (95% ДИ – 4.903-34.471); ДК Е/А отношение – отношение на шансовете (OR) 9.37; (95% ДИ – 3.657-24.031); и RVWT – отноше-

ние на шансовете (OR) 4.732; (95% ДИ – 2.518-8.892). Независимо от променливите – възраст, BMI, форсиран експираторен обем за 1 секунда, мултивариантният анализ установява, че RAVI, парастерналният ДК диаметър и ДК Е/А отношение са единствените предиктори за стрес-индуцирана ЛКДД. Комбинацията от тези три ехокардиографски показателя разграничава стрес-индуцирана ЛКДД с точност 91.2%.

Таблица 5. Логистичен регресионен анализ между cut-off стойности на ехокардиографски параметри и стрес-ЛК Е/е' отношение

| Унивариантен регресионен анализ   | p-стойност | OR     | 95% ДИ        |
|-----------------------------------|------------|--------|---------------|
| ЛК Е/А отношение в покой          | 0.023      | 2.917  | 1.159-7.342   |
| ДК парастернал диаметър, mm       | 0.000      | 13.000 | 4.903-34.471  |
| RVWT, mm                          | 0.000      | 4.732  | 2.518-8.892   |
| RAVI, ml/m <sup>2</sup>           | 0.000      | 19.267 | 12.096-27.465 |
| ДК Е/А отношение в покой          | 0.000      | 9.375  | 3.657-24.031  |
| Мултивариантен регресионен анализ |            |        |               |
| ДК парастернал диаметър, mm       | 0.001      | 19.567 | 3.131-22.290  |
| RAVI, ml/m <sup>2</sup>           | 0.000      | 24.061 | 4.485-29.100  |
| ДК Е/А отношение                  | 0.007      | 10.853 | 1.913-21.564  |

Съкращения: OR – отношение на шансовете; ДИ – доверителен интервал.



## ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от нашето изследване показват, че: 1) налице е висока честота – 64% (67/104), на маскирана сърдечна недостатъчност със запазена систолна функция (HFpEF) при пациенти с нетежък ХОББ със задух при усилие, без клинично изявени сърдечно-съдови заболявания (исхемична болест, сърдечна недостатъчност, неконтролирана артериална хипертония); 2) кардиопулмоналните параметри отличават пациентите със/без стрес-индуцирана ЛКДД, но не корелират със стрес-индуцираното  $E/e'$  отношение при натоварване; 3) комбинацията от тези три ехокардиографски параметъра –  $RAVI > 19.67 \text{ ml/m}^2$ , ДК парастернален диаметър  $> 25.5 \text{ mm}$  и съотношението  $E/A > 0.75$  от PWD на трикуспидален кръвоток, корелира с HFpEF с точност 91.2%.

Това е първото проучване за ролята на комбинираното използване на стрес-ехокардиография и кардиопулмонално тестване при пациенти с нетежък ХОББ със задух при усилие и липса на налично сърдечно-съдово заболяване. Тъй като повечето проучвания са посветени на честотата на левокамерна диастолна дисфункция в покой при пациенти с нетежък ХОББ, нашите данни не могат да бъдат сравнени с тези от други автори [10, 25, 28].  $E/e' > 15$  след натоварването е приета като гранична стойност за стрес-индуцирана ЛК диастолна дисфункция и е маркер за маскирана сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Тя е налице при 67% от пациентите. Нашите резултати се различават от тези при пациенти без ХОББ. Nedeljkovic et al. провеждат стрес-ехокардиография при 87 хипертензивни пациенти със задух при усилие и нормална левокамерна систолна функция. Те установяват по-ниска честота – 9.2%, на маскирана сърдечна недостатъчност със запазена систолна функция [38]. Kaiser et al. изследват 87 пациенти със задух при усилие и установяват маскирана сърдечна недостатъчност със запазена систолна функция при 9% от тях –  $E/A < 0.75$  [27].

По-високата честота на маскирана сърдечна недостатъчност със запазена систолна функция в нашето изследване потвърждава, че ХОББ е независим предиктор за съдово увреждане [15, 39]. Обструктивната белодробна болест се асоциира с повишена артериална ригидност и миокардна фиброза дори при липса на изявено ССЗ [3, 50]. Връзката между ЛКДД и ХОББ е комплексна и вероятно е резултат от действието на различни механизми – механични/функционални (влошаване на ФЕО1, емфизем, хиперинфлация) [8], биологични (системно възпаление, хипоксемия, ендотелна дисфунк-

ция) [32, 34] и неврохуморални (повишена симпатикова активност) [4].

Патофизиологичните механизми на диастолната дисфункция са свързани с нарушения на ЛК разтегливост и релаксация. Диастолната дисфункция може да ограничи ЛК пълнене и аеробния капацитет [6]. Тъй като повечето от пациентите с HFpEF са без оплаквания в покой, физическото натоварване подпомага диагностицирането на субклинични нарушения на ЛК диастола [19, 24]. Стрес-ехокардиографията изследва ЛК пълнене при натоварване и доказва ранните фази на диастолна дисфункция. Нейното провеждане е важно за клиничното ѝ установяване. Това е от значение за пациентите с ХОББ, при които задухът със сърдечен произход трудно се разграничава от този с белодробен. Кардиогенните причини за диспнея са независими фактори за намалена физическа активност и биха могли да повлияят прогнозата при тази група пациенти.

В нашето проучване пациентите с ХОББ и HFpEF достигат по-ниски нива на натоварване; показват по-ниска пикова  $VO_2$ , по-нисък кислороден пулс и по-високо отношение  $VE/VCO_2$ . Резултатите ни са подобни на тези, получени в общата популация с HFpEF. Nedeljkovic et al. също описват по-ниски нива на натоварване, по-ниска кислородна консумация и вентилаторна ефективност при хипертензивни пациенти със задух при усилие и стрес-ЛКДД [38]. Kaiser et al. установяват по-висок сърдечен резерв и намален кислороден пулс при пациенти със задух при усилие и стрес –  $E/A < 0.75$  [27]. Guazzi et al. доказват връзка между пиковата кислородна консумация, вентилаторната ефективност, възстановяването на сърдечната честота и сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване [22].

Патофизиологичните механизми, обясняващи връзката между параметрите на КПТ и стрес- $E/e'$  отношението, са различни. Абнормното повишение на отношението  $VE/VCO_2$  е в резултат на вентилация-перфузия нарушения [7, 45, 52]. Намаляването на  $PetCO_2$  и на пиковите стойности на  $VO_2$  са свързани с повишено налягане в белодробното съдово русло – състояние, което може да предшества ЛКДД [5, 53]. Повишаването на белодробното налягане нарушава отношението вентилация-перфузия, което повлиява негативно газовата обмяна по време на натоварване [51]. Това е още по-изразено при пациенти с ХОББ и HFpEF и може да увеличи усещането за задух. Въпреки че е невъзможно да се степенува значението на всеки един от тези патофизиологични механизми, автономната дисфункция, повишените

стойности на пулмоналното налягане, динамичната хиперинфлация и свързаните с ХОББ нарушения на газовата обмяна са потенциални фактори, обуславящи диастолната дисфункция и отклоненията в КПТ при пациенти с ХОББ и маскирана сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Водещата причина вероятно е различна при отделните групи пациенти, като зависи от тежестта на заболяването и клиничния фенотип на ХОББ. Това може да обясни липсата на кардиопулмонален показател, който да корелира със стрес-индуцираната ЛКДД в нашето проучване. Патофизиологичните механизми, обясняващи ехокардиографските предиктори за стрес-ЛКДД, са комплексни. Според резултатите ни с най-добра предиктивна роля за стрес-ЛКДД са RAVI, ДК парастернален диаметър и ДК E/A отношение  $> 0.75$ .

RAVI е лесен за измерване ехокардиографски показател, към който клиничният интерес нараства през последното десетилетие [26, 31, 35]. Проучванията с магнитен резонанс и ехокардиография подчертават, че геометрията на ДП и RAVI са независими прогностични маркери за сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване [14, 49]. RAVI запазва независима прогностична роля дори в рамките на многокомпонентни скали за оценка на сърдечно-съдовата смъртност, в които участват и кардиопулмонални параметри [30, 44]. При пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване Sallach et al. и Darahim описват умерена по сила корелация между RAVI и ДК E/A отношение; както и липса на корелация между RAVI и E/e' отношението [14, 49]. Това потвърждава слабата връзка между ДП обем и ДК налягане на пълнене [37]. Sallach et al. обаче установяват, че RAVI се асоциира с ЛКДД. ЛКДД допринася за белодробната конгестия и увеличава допълнително пулмокапиллярното налягане при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване. Както пулмокапиллярното, така и повишеното пулмонално венозно налягане по ретрограден механизъм обременяват ДП и ДК. Патофизиологията на деснопредсърдното ремоделиране, която е налице при нашата група пациенти, може да е подобна на описаната по-горе. При пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване и ХОББ, трансторакалните градиенти на наляганята по време на дихателните цикли потенцират деснопредсърдното/деснокамерното ремоделиране. Последните могат да станат видими при по-ранни стадии на ЛКДД в сравнение с общата популация. Това се потвърждава от факта, че пациентите с ХОББ и стрес-ЛКДД имат нормал-

но по размери, но значително променено по геометрия ДП в сравнение с пациентите без стрес-ЛКДД. Тъй като ЛКДД и пулмоналната хипертония увеличават честотата на екзацербациите, влошават вентилаторните функции и повишават смъртността, тяхното навременно диагностициране е от важно клинично значение [1, 11, 42]. Дали левокамерната дисфункция предшества, или следва деснокамерната при пациенти със сърдечна недостатъчност и намалена систолна функция (HFrEF), все още е неясно. Данните относно RAVI при пациенти с ХОББ са описани при налична пулмонална хипертония и хронична дихателна недостатъчност [2, 12]. Патофизиологията на повишените стойности на RAVI при пациенти с ХОББ е недобре изследвана. Същото се отнася за RAVI при пациенти със сърдечна недостатъчност. Лесното измерване на RAVI и неговата прогностична стойност налагат провеждането на проучвания със сърдечна катетеризация за определяне на точната роля на RAVI по отношение на ЛК сърдечна функция и хемодинамика.

**В заключение**, при пациенти с нетежък ХОББ, задух при физическо усилие и без клинично изяви сърдечно-съдови заболявания (исхемична болест, сърдечна недостатъчност, неконтролирана артериална хипертония) е налице висока честота на маскирана сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. RAVI, ДК парастернален диаметър и E/A съотношение  $> 0.75$  от PWD на трикуспидален кръвоток биха могли да предвидят наличието на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване с 91.2% точност. С цел утвърждаване на изложените по-горе резултати е нужно валидирането им при по-голяма кохорта пациенти.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография

1. Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, et al. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgrad Med.* 2009;121(4):76-81.
2. Agoston-Coldea L, Dana Petrovai D, Mihalcea I, et al. Right Atrium Volume Index in Patients with Secondary Pulmonary Hypertension Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Acta Cardiol Sin* 2015;31:325-336.
3. Anderson WJ, Lipworth BJ, Rekhraj S, et al. Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: the elephant in the room. *Chest.* 2013;143:91-7.
4. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, et al. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest.* 2005;128:3618-25.
5. Arques S, Roux E, Luccioni R. Current clinical applications of spectral tissue Doppler echocardiography (E/E' ratio) as a non-invasive surrogate for left ventricular diastolic pressures in the diagnosis

of heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:16.

6. Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 1097-1105.

7. Banning AP, Lewis NP, Northridge DB, et al. Perfusion/ventilation mismatch during exercise in chronic heart failure: An investigation of circulatory determinants. *Br Heart J* 1995; 74: 27-33.

8. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362:217-27.

9. Burgess IM, Jenkins C, Sharman EJ, et al. Diastolic stress echocardiography: Hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with the exercise. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1891-1900.

10. Caram LM, Ferrari R, Naves CR, et al. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68(6): 772-77.

11. Chaouat, R. Naeije and Weitzenblum E" Pulmonary hypertension in COPD. *European Respiratory Journal* 2008 32: 1371-1385.

12. Cioffi G, de Simone G, Mureddu G, et al. Right atrial size and function in patients with pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system or hypoxemia. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:322-31.

13. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16:63-70.

14. Darahim K. Usefulness of right atrial volume index in predicting outcome in chronic systolic heart failure. *J Saudi Heart Assoc*. 2014;26(2):73-9.

15. Fisk M, McEniery CM, Gale N, et al. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Large Case-Controlled Study. *Hypertension*. 2018;71:499-506.

16. Ford ES, Murphy LB, Khavjou O, et al. Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged  $\geq 18$  years in the United States for 2010 and projections through 2020. *Chest*. 2015; 147:31-45.

17. Fu M, Zhou J, Thunström E, et al. Optimizing the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Elderly by Targeting Comorbidities (OPTIMIZE-HFPEF). *J Card Fail*. 2016;22:539-44.

18. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.

19. Gibby C, Wiktor DM, Burgess M, et al. Quantitation of the diastolic stress test: Filling pressure vs. diastolic reserve. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 223-227.

20. GOLD strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive summary update (2018). Available at: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).

21. Guazzi M, Arena R, Halle M, et al. Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2016;133:694-711.

22. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:1883-90.

23. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, et al. Cardiopulmonary exercise testing variables reflects the degree of diastolic dysfunction in patients with heart failure-normal ejection fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2010;30:165-72.

24. Ha JW, Oh JK, Pellikka PA, et al. Diastolic stress echocardiography: A novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 63-68.

25. Huang YS, Feng YC, Zhang J, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients. *Clinical Interventions in Aging* 2015;10:81-87.

26. Ivanov A, Mohamed A, Asfour A, et al. Right atrial volume by cardiovascular magnetic resonance predicts mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *PLoS One*. 2017;3;12(4):64-77.

27. Kaiser T, Debapriya D. Can Diastolic Dysfunction Be Identified on cardiopulmonary Exercise Testing. *Chest*. 2017; 152: 976.

28. Kubota Y, Asai K, Murai K, et al. COPD advances in left ventricular diastolic dysfunction. *Int J COPD* 2016;11: 649-655.

29. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:307-32.

30. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424-33

31. Luong C, Thompson DJ, Bennett M, et al. Right atrial volume is superior to left atrial volume for prediction of atrial fibrillation recurrence after direct current cardioversion. *Can J Cardiol*. 2015;31(1):29-35.

32. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax*. 2011;66:769-74.

33. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. *Eur Respir J*. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26:319-38.

34. Mills NL, Miller JJ, Anand A, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*. 2008;63:306-11.

35. Moneghetti KJ, Giraldeau G, Wheeler MT, et al. Incremental value of right heart metrics and exercise performance to well-validated risk scores in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(8):916-925.

36. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*; 2016; 17:1321-1360.

37. Nagueh SF, Zoghbi WA. Evaluation of right ventricular diastolic function A.L. Klein, M.J. Garcia (Eds.), *Diastology: Clinical Approach to Diastolic Heart Failure*, Elsevier, New York, NY 2008; 171-180.

38. Nedeljkovic I, Banovic M, Stepanovic J, et al. The combined exercise stress echocardiography and cardiopulmonary exercise test for identification of masked heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:71-7.

39. Neilan TG, Bakker JP, Sharma B, et al. T1 measurements for detection of expansion of the myocardial extracellular volume

in chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Cardiol.* 2014; 30:1668-75.

40. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Faisal A et al. Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev.* 2016;25:333-47.

41. Oh KJ, Park SJ, Nagueh FS. Established and novel clinical applications of the diastolic function assessment by echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 444-455.

42. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193-1198.

43. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;23;62(4):263-71.

44. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404-13. 4.

45. Reindl I, Wernecke KD, Opitz C, et al. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: Possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J* 1998; 136: 778-785.

46. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the

European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685-713.

47. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J.* 2005;26:1887-94.

48. Sabit R, Bolton CE, Fraser AG, et al. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med.* 2010;104:1171-8.

49. Sallach JA, Tang WH, Borowski AG, et al. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(5):527-34.

50. Schoos M, Dalsgaard M, Kjærgaard J, et al. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2013;13:32-45.

51. Straburzynska-Migaj E, Szyszka A, Trojnarska O, et al. Restrictive filling pattern predicts pulmonary hypertension and is associated with increased BNP levels and impaired exercise capacity in patients with heart failure. *Kardiol Pol.* 2007;65: 1049-105.

52. Wada O, Asanoi H, Miyagi K, et al. Importance of abnormal lung perfusion in excessive exercise ventilation in chronic heart failure. *Am Heart J* 1993; 125: 790-798.

53. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, et al. Endtidal PCO<sub>2</sub> abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2005;127:1637-1646.



## ЕКСТРАКОРПОРАЛНА МЕМБРАННА ОКСИГЕНАЦИЯ И ПРИЛОЖЕНИЕТО Й ПРИ КАРДИОГЕНЕН И ПОСТКАРДИОТОМЕН ЦИРКУЛАТОРЕН ШОК

*З. Въжев, Д. Господинов, Хр. Стоев, К. Димитров*

*Клиника по кардиохирургия, УМБАЛ „Св. Георги“, Катедра по сърдечно-съдова хирургия, МУ – Пловдив*

## EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION AND ITS APPLICATION IN CARDIOGENIC SHOCK AND POSTCARDIOTOMY CIRCULATORY SHOCK

*Z. Vazhev, D. Gospodinov, Hr. Stoev, K. Dimitrov*

*Clinic of Cardiac Surgery, University Hospital “Sv. Georgi”, Department of Cardio-Vascular Surgery, Medical University – Plovdiv*

- Резюме.** Кардиогенният шок като усложнение на острия коронарен синдром поставя големи предизвикателства пред лекуващия екип. Времето за реакция е ограничено и налага вземане на решения, съобразени с динамично променящи се жизнени показатели. Първичната перкутанна коронарна интервенция (ППКИ) заедно с аортокоронарния байпас (АКБ) играят важна терапевтична роля при голяма част от пациентите с остър миокарден инфаркт, но в случай на шоково състояние, употребата на механична поддръжка – интрааортен балонен контрапулсатор (ИАБК), както и екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕКМО), позволява преодоляване на шока и скъсяване на възстановителния период. Статията представя клиничен случай на мъж с остър коронарен синдром, на който в условия на кардиогенен шок е поставен интрааортен балонен контрапулсатор. Миокардната реваascularизация е извършена чрез аортокоронарен байпас. Следоперативно поради изява на посткардиотомен циркулаторен шок е започната терапия с екстракорпорална мембранна оксигенация.
- Ключови думи:** остър коронарен синдром, кардиогенен шок, посткардиотомен циркулаторен шок, интрааортен балонен контрапулсатор, екстракорпорална мембранна оксигенация
- Адрес за кореспонденция:** Доц. д-р Заприн Въжев, дм, Клиника по сърдечно-съдова хирургия, УМБАЛ „Св. Георги“, бул. „Пещерско шосе“ № 66, 4000 Пловдив, e-mail: vazhev@dir.bg

- 
- Abstract.** Cardiogenic shock, as a complication of acute coronary syndrome, presents a major challenge to treatment teams. The response time is limited and decisions need to be based on the dynamically changing vital indicators. Primary percutaneous coronary intervention (PPCI), along with coronary artery bypass grafting (CABG), play an important therapeutic role in patients with an acute myocardial infarction, but in case of a shock condition, the usage of mechanical support, such as an intra-aortic balloon pump (IABP), as well as extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), allow overcoming of the shock and shortening of the recovery period. We describe the case of a man with an acute coronary syndrome, to whom, under the conditions of a cardiogenic shock, was inserted an intra-aortic balloon pump (IABP). The myocardial revascularization was performed by aorto-coronary bypass. Postoperatively after a manifestation of a postcardiotomy circulatory shock therapy with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was initiated.
- Key words:** acute coronary syndrome, cardiogenic shock, postcardiotomy circulatory shock, intra-aortic balloon pump, extracorporeal membrane oxygenation
- Address for correspondence:** Assoc. Prof. Zaprin Vazhev, MD, PhD, Clinic of Cardio-Vascular Surgery, UMHAT “Sv. Georgi”, 66, Peshtersko shose blv., Bg – 4000 Plovdiv, e-mail: vazhev@dir.bg

## Увод

Исхемичната болест на сърцето (ИБС) и нейните усложнения са причина за смъртта средногодишно на 171.9 на 100 000 души от населението в Република България [3]. Проявата на исхемична болест на сърцето с остър коронарен синдром (ОКС) в най-тежкия му вариант – миокарден инфаркт със ST-елевация (myocardial infarction with ST-elevation – STEMI), носи със себе си усложнения като сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, механични нарушения на сърдечния мускул – исхемична папиларна мускулна дисфункция, руптура на папиларен мускул, междукамерен дефект, руптура на свободната левокамерна стена, както и ритъмно-проводни нарушения [2, 8]. Това налага вземането на сериозни мерки за лечението му. На територията на нашата страна има около 59 сърдечни катетеризационни лаборатории и 10 кардиохирургични отделения, способни да осигурят навременно лечение в тези случаи.

## МЕХАНИЧНА ЦИРКУЛАТОРНА ПОДКРЕПА

Кардиогенният шок, ниският сърдечен дебит като резултат на различни болестни състояния, трудното отвикване от кардиопулмонален байпас вследствие на посткардиотомен циркулаторен шок са сред най-честите индикации за механична циркулаторна подкрепа.

Неуспешна медикаментозна терапия на остра сърдечна недостатъчност в условия на кардиогенен шок налага употребата на средство за циркулаторна подкрепа, каквото е интрааортният балонен контрапулсатор – ИАБК (intra-aortic balloon pump – IABP) [6]. Други показания за балонна контрапулсация са кардиомиопатия, тежкостепенна остра митрална регургитация, както и високорискови пациенти с комплексна коронарна анатомия, изчакващи сърдечна хирургия, стентирание или сърдечна трансплантация [1]. Контраиндикации са аортна регургитация, аортна дисекция, аортна аневризма, протезирана аорта, тежкостепенна периферна артериална болест [1]. Контрапулсацията на балон в десцендентната аорта намалява следнатоварването на лявата камера, повишава диастолното артериално налягане, респективно коронарната перфузия. По същество това е частична циркулаторна подкрепа. В кардиохирургията способът помага при отвикване от кардиопулмонален байпас, когато инотропните медикаменти не са достатъчни [10]. Неподходящ е при пациенти с рефрактерен кардиогенен шок, сърдечен индекс под 2.5 L/min. [4, 10].

В тези ситуации пълната механична циркулаторна подкрепа влиза в съображение.

Към момента екстракорпоралната мембранна оксигенация – ЕКМО (extracorporeal membrane oxygenation – ЕСМО), паракорпорални или екстракорпорални вентрикуларни асист-дивайси (ВАД), Импела-дивайс, както и тотално изкуствено сърце (total artificial heart – TAH) са алтернативни средства.

В кардиохирургията ЕКМО се използва най-често при посткардиотомен циркулаторен шок. Това са пациенти, които не могат да бъдат отвикнати от кардиопулмонален байпас и/или са с наличен синдром на нисък сърдечен дебит, който се характеризира с висока смъртност – до 85% при включване на 3 инотропни медикамента по време на отвикване от кардиопулмонален байпас [4, 11]. При кардиогенен шок екстракорпоралната мембранна оксигенация е свързана с по-добър клиничен изход и оцеляване [12]. Започването на тази терапия по индикации би следвало да бъде при първа възможност. Контраиндикации са терминално състояние, неоплазия, кардиопулмонална ресусцитация над 45-60 min, възраст над 75-80 г., а също и аортна дисекция, аортна регургитация, тежко мозъчно дегенеративно заболяване.

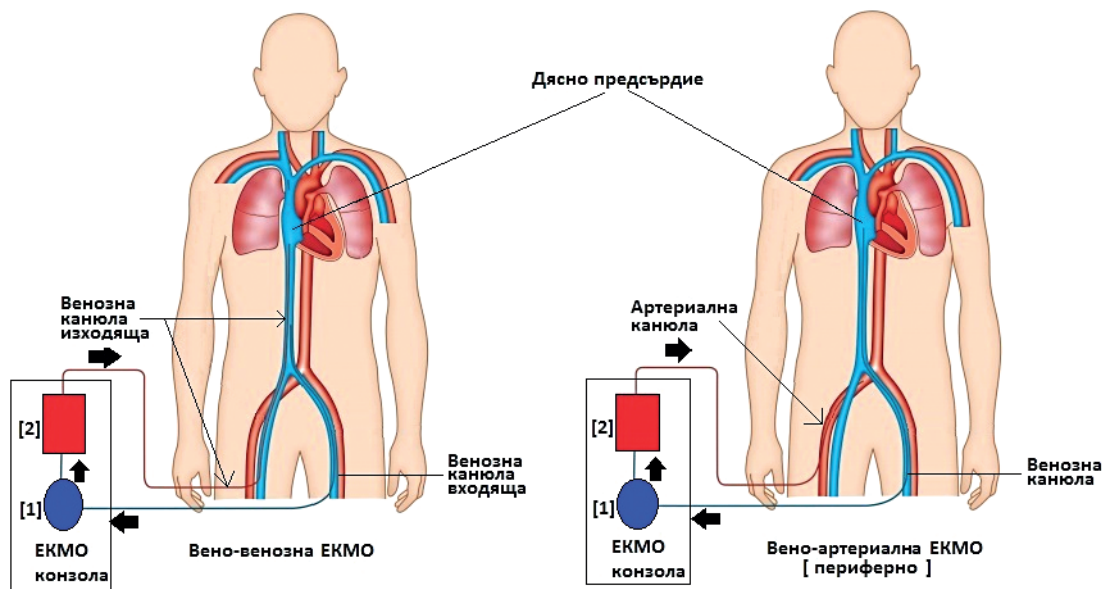
## ЕКСТРАКОРОПОРАЛНА МЕМБРАННА ОКСИГЕНАЦИЯ

Екстракорпоралната мембранна оксигенация представлява метод на механична циркулаторна и респираторна подкрепа, разработен в края на 60-те години на XX век от J. Donald Hill. През 1971 г. за първи път техниката е използвана за лечението на пациент с посттравматичен остър респираторен дистрес синдром [4]. В началото методът е по-широко прилаган в педиатрията, след което поради ползите си навлиза в медицината за възрастни.

Условно системата се дели на два типа – вено-венозна и вено-артериална.

При вено-венозния тип чрез помпа в централна конзола венозна кръв се отвежда към мембранен оксигенатор. Оксигенираната кръв се връща във венозната система на пациента. Ефектът е подпомагане на белия дроб при тежка респираторна недостатъчност. Този вариант на екстракорпорална мембранна оксигенация е респираторна, а не циркулаторна подкрепа.

При вено-артериалния тип кръвта се отвежда аналогично на вено-венозната система. Оксигенирана, тя се връща в артериалната система, байпасирайки белия дроб и сърцето, осигурявайки пълна циркулаторна подкрепа. В сърдечната хирургия ползите за миокарда са обемно и тензионно отбременяване, намаляване на кислородната консумация, давайки му необходимото време за възстановяване.



Легенда: [1] Помпа, [2] Оксигенатор

Фиг. 1. Схема на вено-венозна и вено-артериална система за екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕКМО)

Начините на поставяне при вено-артериалната система са централен и периферен.

При централния – артериалната канюла най-често е във възходящата аорта, а венозната в дясното предсърдие, най-често интраоперативно. Верификация на позиционираните канюли се осъществява чрез трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ). Предимствата се състоят във възможността за поставяне на канюли с по-голям вътрешен диаметър, позволявайки оптимален кръвоток, ниско съпротивление, както и при хора с периферна артериална болест. Този достъп е свързан с голям риск от кървене. Други рискове са дислокация на канюлите, както и инфекция – медиастинит.

При периферния достъп канюлите се поставят най-често феморално, перкутанно или чрез хирургичен достъп.

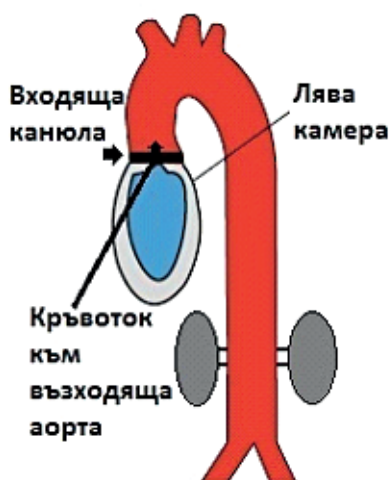
Различията в начина на поставяне се състоят в нивата на доставяне на оксигенирана кръв, тоест като и при двата начина възникват зони на смесване на различно оксигенирана кръв. При централния тип артериалната канюла във възходящата аорта доставя оптимално количество оксигенирана кръв, която безпроблемно достига коронарните съдове – фиг. 2. Проблем са увеличеното по този начин следнатоварване на лявата камера (ЛК), левокамерна дистензия, опасността от завишено крайно диастолно налягане, нарушаващо нормалната коронарна перфузия и изпразване на лявата камера. Това би наложило допълнително поставяне на канюла

във възходящата аорта, която да подпомага отвеждането на кръвта, отбременявайки ЛК.

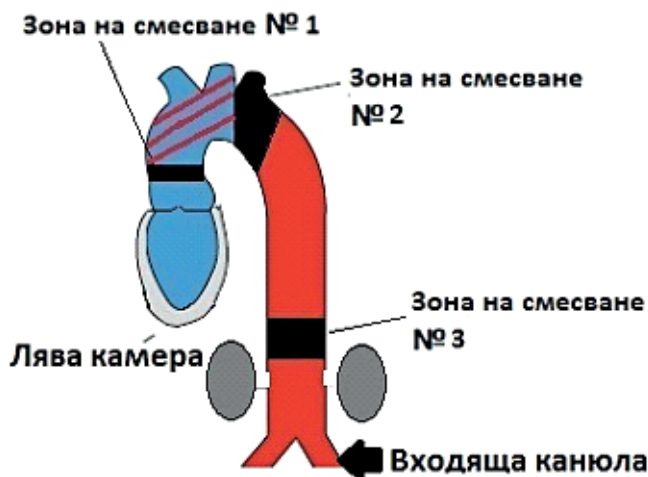
Модулирането на потока кръв от машината за екстракорпоралната мембранна оксигенация също е важно. При периферно поставената система възникват зони на смесване на кръвта от ЕКМО и тази, идваща от нативната кардиопулмонална система – фиг. 3. Според силата на кръвотока от машината тези зони се оформят на различни нива в аортата. На фиг 3. са обозначени зоните на смесване на кръв: силен кръвоток – зона на смесване № 1, среден – зона на смесване № 2, нисък – зона на смесване № 3. Така органната оксигенация проксимално и дистално от зоната на смесване на кръвта е различна [4]. Периферно поставената система за ЕКМО не успява напълно да осигури коронарна перфузия и оксигенация. В този случай те се осъществяват от нативната кардиопулмонална система.

Арлекин-синдромът, наблюдаван при среден по сила кръвоток, е резултат от изместването на зоната на смесване на кръвта към лявата артерия субклавия. Така в случай на подлежаща дихателна недостатъчност се появяват зони от тялото с различен цвят – „синя глава“ и „червени крака“ [9].

При вече поставен интрааортен балонен контрапулсатор (ИАБК) DII и сътр. откриват сигнификатно висок процент на оцеляване при пациенти с посткардиотомен циркулаторен синдром, лекувани с ЕКМО и ИАБК [7]. Добавянето на инотропни медикаменти в ниски дози с интрааортен балонен контрапулсатор към екстракорпорална мембран-



Фиг. 2. Схема на кръвотока при централна вено-артериална система за екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕКМО)



Фиг. 3. Схема на кръвотока при периферна вено-артериална система за екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕКМО)

на оксигенация в повечето случаи е достатъчно за отбременяването на лявата камера [4]. В някои случаи се налага допълнително потвърждение на кръв от нея с различни техники.

Екстракорпоралната мембранна оксигенация може да функционира до 48 часа от започването на лечението без инфузия на антикоагулант, защото контактната с кръвта страна на системата е покрита с тънък филм антикоагулант. Това има значение при пациенти с висок риск от кървене.

Предвид изтъкнатите ползи ЕКМО е част от стратегията за изчакване на сърдечна и белодробна трансплантация.

Тази съвременна система за лечение е полезна в ситуации на тежка белодробна и сърдечна патология, явявайки се често животоспасяваща. Непрекъснатото мониториране на различни показатели я прави приложима само в центрове с добре обучен персонал.

### Клиничен случай

Мъж на 54 години постъпва по спешност от районна болница с диагноза остър коронарен синдром на фона на триклонова коронарна болест с комплексна анатомия, оклузия на предния междукамерен клон на лявата коронарна артерия (left anterior descending artery – LAD), тежкостепенна митрална клапна регургитация, както и ниска фракция на изтласкване на лявата камера (ФИЛК) – 20%. Предоперативно в условия на рефрактерен кардиогенен шок се налага поставянето на ИАБК. След осъществяването на оперативната миокардна реваску-

ларизация в обем троен аортокоронарен байпас и митрална валвулопластика, при опит за отвикване от кардиопулмонален байпас болният е изява на посткардиотомен циркулаторен шок, наложил поставянето на ЕКМО с периферен достъп. Пациентът е изведен в реанимация с постоянна инфузия на два катехоламина. На шестия следоперативен ден е постигнато отвикване от екстракорпоралната мембранна оксигенация, а на осмия също и от интрааортния балонен контрапулсатор. Пациентът беше изписан на деветнадесетия следоперативен ден. Рехабилитиран до степен на самообслужване.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системите за механична циркулаторна подкрепа имат своето място в лечението на рефрактерния кардиогенен, посткардиотомен циркулаторен шок, както и при тежка белодробна патология. Част са от терапевтичните мерки при изчакване на сърдечна и белодробна трансплантация. За съжаление цената на консуматива и нуждата от обучен медицински персонал правят приложението на тези системи ограничено в нашата страна. Значението им за преживяемостта на пациентите се доказва все повече в световен мащаб. Нуждата от приложението им ще нараства с оглед увеличаващия се брой на застаряващото население в България.

Не е деклариран конфликт на интереси

### Библиография

1. Кардиология 2019. Под ред. М. Григоров, София, ЦМБ – МУ, 2019, 248-249.

2. Гацов П, Въртесъдови образни методи при болните с остър коронарен синдром. Българска кардиология, 2018, 24(2):442-50.
3. Национален статистически институт – смъртност по причини през 2018 г. по пол и възрастови групи. Причини за смъртта, МКБ – X ревизия, „Европейски съкратен списък”
4. Sangalli F, Patroniti N, Pesenti An. ECMO – Extracorporeal Life Support in Adult. Springer-Verlag Italia, 2014;4; 97;106;112;270.
5. Alonso DR et al. Pathophysiology of cardiogenic shock: quantification of myocardial necrosis, clinical, pathologic and electrocardiographic correlations. Circulation, 1973; 48:588-596.
6. Cheng JM et al. Usefulness of intra-aortic balloon pump counterpulsation in patients with cardiogenic shock from acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2009 Aug 1;104(3):327-32
7. Doll N et al. Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. Ann Thorac Surg. 2004; 77:151-157.
8. Page DL et al. Myocardial changes associated with cardiogenic shock. N Engl J Med, 1971; 285:133-137.
9. Pinsky M, Teboul J-L, Vincent J-L. Hemodynamic Monitoring. 2019;121:123.
10. Rao V et al. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996; 112(1):38-51.
11. Samuels LE et al. Pharmacologic criteria for ventricular assist device insertion following postcardiotomy shock: experience with the Abiomed BVS system. J Card Surg, 1999; 14:288-293.
12. Tayara W et al. Improved survival after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock with circulatory support and transplantation: comparing aggressive intervention with conservative treatment. J Heart Lung Transplant, 2006. 25:504-509.



## УПОТРЕБА НА АНТИКОАГУЛАНТИ И АНТИАГРЕГАНТИ ПРИ ЕНДОСКОПСКИ ПРОЦЕДУРИ

*Н. Цонев, Д. Вълдева, К. Тончева, Д. Звездов*  
*Клиника по гастроентерология, II МБАЛ – София*

## ANTICOAGULANT AND ANTIPLATELET THERAPY IN PERIPROCEDURAL PERIOD OF GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY

*N. Tsonev, D. Vandeva, K. Toncheva, D. Zvezdov*  
*Clinic of Gastroenterology, Second MHAT – Sofia*

**Резюме.** Антикоагулантите и антиагрегантите са широко използвани медикаменти за редица кардиоваскуларни и тромботични състояния. Тяхната употреба е свързана и с повишаване на риска от кървене от ГИТ. От друга страна, при гастроинтестиналните ендоскопски процедури също съществува риск от кървене, като се класифицират на такива с висок риск от кървене и на нискорискови. Приемът на антитромботични лекарствени средства в перипроцедурния период на ендоскопията се базира на преценка на риска от кървене и тромбоемболичния риск. При ендоскопски процедури с нисък риск от кървене се препоръчва продължаване на приема на антитромботичните препарати. При ендоскопски процедури с висок риск от кървене се препоръчва прекъсване на лекарствените прием на антитромботичния медикамент за определен период от време, като при висок тромбоемболичния риск и прием на витамин К-антагонисти се включва, т.нар. „бриджинг“ – терапия с нискомолекулен хепарин. Необходима е индивидуална оценка на сърдечно-съдовия риск и на антитромботичната терапия при гастроинтестинална ендоскопия, поради което при определени пациенти, колаборацията с кардиолог е от съществено значение.

**Ключови думи:** антикоагуланти, антиагреганти, кървене от ГИТ, поведение

**Адрес за кореспонденция:** Д-р Николай Цонев, II МБАЛ, бул. "Христо Ботев" № 120, 1202 София, e-mail: dr.n.tsonev@abv.bg

**Abstract.** Anticoagulants and antiplatelet agents are widely used drugs for cardiovascular prevention and reducing the risk of thromboembolic events. Gastrointestinal bleeding represents a serious complication of their use. On the other hand, gastrointestinal endoscopy is related with bleeding risk – there is bleeding risk stratification according to endoscopic procedures (high and low risk ones). Treatment with antithrombotic drugs in periprocedural endoscopic period is based on balancing the bleeding risk against the thromboembolic risk. Antithrombotic agents in endoscopic procedures with lower bleeding risk do not require withholding. A temporary discontinuation of antithrombotic treatment in high risk endoscopic procedures and consideration of the use of "bridging" therapy with LWMH for patients on vitamin K antagonist, who are at high thrombotic risk, are recommended. Evaluating cardiovascular risk and management of antithrombotic therapy could be a challenge for gastrointestinal endoscopist, therefore, collaboration with cardiologist is of a great importance, at least for some patients.

**Key words:** anticoagulants, antiplatelet agents, gastrointestinal bleeding, management

**Address of correspondence:** Nikolay Tsonev, MD, Second Multiprofile Hospital – Sofia, 120 "Hristo Botev" Bul., BG – 1202 Sofia; e-mail: dr.n.tsonev@abv.bg

Антикоагулантите и антиагрегантите са широко използвани медикаменти за редица кардиоваскуларни и тромботични състояния. Тези лекарствени препарати повишават риска за кървене при ендоскопски процедури, а от друга страна, прекратяването на техния прием носи риск за тромбоемболични инциденти. Преценката за употребата на антитромботичните препарати в перипроцедурния период при гастроинтестинална ендоскопия създава затруднения, тъй като тромботичният риск и рискът от кървене са различни при всеки отделен пациент [52].

### АНТИКОАГУЛАНТИ ПРИ ЕНДОСКОПСКИ ПРОЦЕДУРИ

Приемът на антикоагуланти нараства в световен мащаб, главно поради увеличаваща се честота на пациенти с предсърдно мъждене [7]. Индикации за употребата им са и механични сърдечни клапи, дълбоки венозни тромбози, хиперкоагулационни състояния [22]. Около 2% от популацията в развитите страни приема антикоагуланти, като честотата на възрастните пациенти достига до 8-10% [7]. Годишно при около 10% от пациентите, приемащи антикоагуланти, е необходимо временно прекъсване на терапията поради оперативни или други инвазивни селективни процедури, като гастроинтестинална ендоскопия [10]. Сериозно усложнение на антикоагулантната терапия е тежкото кървене от

гастроинтестиналният тракт (ГИТ), с приблизителна честота 1-4% годишно и честота на фатални случаи до 10% [2, 19]. Около 15% от пациентите, явяващи се с остро кървене от горния ГИТ, и до 32% от пациентите с кървене от долния стомашно-чревен тракт вземат антикоагуланти [33, 44].

Препоръките на *Британска асоциация по гастроентерология (BSG)* и *Европейска асоциация по гастроинтестинална ендоскопия (ESGE)* за прием на антикоагулантна терапия при пациенти, подлежащи на планова ендоскопия, се базират на стратификация на пациентите в рискови категории според риска от кървене при ендоскопската процедура (табл. 1) и тромбоемболичен риск (табл. 2) [47, 48].

### Витамин К-антагонисти

Проучванията установяват, че гастроинтестиналното кървене е типично усложнение при употреба на витамин К-антагонисти, като не се наблюдава разлика в риска при употреба на вит. К-антагонисти и директно действащи орални антикоагуланти [19, 22]. Метаанализ, включващ 23 проспективни проучвания и сравняващ приложението на директни орални антикоагуланти (ДОАК) (апиксабан, дабигатран, доксабан и ривароксабан) и витамин К-антагонистите спрямо риска от масивно гастроинтестинално кървене, не установява никаква разлика (RR 1,08) [5]. От друга страна, метаанализ на 43 проспективни рандомизирани проучвания отчита леко завишен риск

Таблица 1. Ендоскопски процедури с висок и с нисък риск от кървене

| Високорискови ендоскопски процедури  | Нискорискови ендоскопски процедури   |
|--|--|
| Полипектомия<br>ЕРХПГ със сфинктеротомия<br>Ампулектомия<br>Терапия на варици<br>Дилатация на стриктури<br>ПЕГ/ПЕЙС*<br>ЕУЗД с ТАБ<br>ЕМР/ЕСМД<br>Поставяне на стент на езофаг, тънко черво, колон<br>* – ендоскопска хемостаза<br>– аблация на тумор<br>– билиарна/панкреатична сфинктеротомия<br>– терапевтична балон-асистирана ентероскопия<br>– цистгастростома | Диагностична процедура ± биопсия<br>Поставяне на билиарен или панкреатичен стент<br>Ентероскопия без полипектомия<br>* ЕРХПГ без сфинктеротомия<br>АПК/аблация на хранопровод на Барет |

**ЕРХПГ** – ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография; **ПЕГ** – перкутанна ендоскопска гастростома; **ПЕЙС** – перкутанна ендоскопска йеюностома; **ЕУЗД** – ендоскопски ултразвук; **ТАБ** – тънкоигленна аспирационна биопсия; **ЕМР** – ендоскопска мукозна резекция; **ЕСМД** – ендоскопска субмукозна дисекция; **АПК** – аргон плазма коагулация \* Ендоскопски процедури, включени в ръководство на *Американска асоциация по гастроинтестинална ендоскопия*

Таблица 2. Състояния с висок и нисък риск от тромбоемболии

| Състояние с висок риск от тромбоемболии   | Състояние с нисък риск от тромбоемболии   |
|---|---|
| Механична митрална клапа<br>Механична митрална клапа и ПМ<br>ПМ и митрална стеноза<br>< 3 месеца след венозен тромбоемболизъм | Механична аортна клапа<br>Биологична клапа<br>ПМ без патология на клапите<br>> 3 месеца след венозен тромбоемболизъм<br>Тромбофилия |

ПМ – предсърдно мъждене

от гастроинтестинално кървене при ДОАК спрямо вит. К-антагонистите (OR 1,45) [23]. Във финландско проучване при 100 000 пациенти се отчита риск при хоспитализираните за стомашно-чревна кървене 2,3% на година в началото на терапията и 0,9% при продължително лечение. Рискът през първите 30 дни от започването на антикоагулантната терапия е най-висок [40]. Рискът от сериозно кървене зависи и от коморбидитета, съпътстващата терапия, продължителността на антикоагулантната терапия и от индикациите за включване на антикоагулация (при пациенти с предсърдно мъждене честотата е 2,5%, а при белодробна емболия – 0,5%) [5].

Рискът от кървене се покачва при употреба на антикоагулант с тромбоцитен антиагрегант и особено с двойна антиагрегация. В проучването „Stent anticoagulation restenosis study“ е отчетен по-голям брой случаи на кървене при употребата на антикоагулант и Аспирин спрямо групата, употребяваща единствено Аспирин – 6,2% спрямо 1,8% [31], като не са уточнени случаите на кървене от ГИТ. В ретроспективен анализ на 666 пациенти на тройна терапия с Аспирин, клопидогрел и еноксапарин, с краткотрайно приложение, при болните с остър коронарен синдром е наблюдавано стомашно-чревна кървене при 2,7% от пациентите на 30-ия ден [37]. В датско ретроспективно изследване на 118 606 пациенти са регистрирани случаи на кървене при тройна терапия с Аспирин, клопидогрел и вит. К-антагонист – 15,7% за година, а при двойна терапия с вит. К-антагонист и клопидогрел – 13,9% годишно [20]. Сравнявайки монотерапията с вит. К-антагонист с комбинирана терапия с клопидогрел се отчита повишение на риска с 3,1 пъти и 3,7 пъти при тройна терапия. Стомашно-чревата кървене е 5,1% годишно, като увеличението е 5,38 пъти спрямо монотерапия с перорални антикоагуланти. Рискът от кървене след миокарден инфаркт с тройна терапия е 1,4 пъти по-висок в сравнение с терапия с вит. К-антагонист и тромбоцитен антиагрегант. Делът на пациентите с кървене от ГИТ при фаталните сравнена с нефаталните случаи е 45,3% спрямо 33,8% [30]. В проспективно проучване, където кървенето

е поставено като целеви критерий, е отчетена значително по-висока честота. При пациенти с двойна терапия са установени годишно епизоди на кървене при 19,4%, на тройна терапия при – 44,4%, като от 2 до 8,8% от пациентите са с кървене от ГИТ [17].

При проучването на Sorensen и сътр. е изследван рискът за хоспитализация поради кръвоизлив, свързан с различни антитромботични схеми. Обхванати са 40 812 пациенти на възраст над 30 години, които са приети в болница с миокарден инфаркт за първи път. Разпределени са в групи, както следва: монотерапия с Аспирин, клопидогрел или антагонист на витамин К; двойна терапия с Аспирин плюс клопидогрел, Аспирин плюс антагонист на витамин К, или клопидогрел плюс антагонист на витамин К или тройна терапия, включваща и трите лекарства. Оценени са рискът от кръвоизливи, повтарящ се инфаркт на миокарда и смърт. По време на средното проследяване за период от 476.5 дни (SD ±142.0), 1891 (4.6%) пациенти са приети в болница с кървене. Годишната честота на кървене е 2,6% за групата на Аспирин, 4,6% за клопидогрел, 4,3% за антагониста на витамин К, 3,7% за Аспирин плюс клопидогрел, 5,1% за Аспирин плюс антагонист на витамин К, 12,3% за клопидогрел плюс антагонист на витамин К и 12.0% за тройна терапия. С Аспирин като референтен медикамент коригираният коефициент на риск за кървене е 1,33 (95% CI 1.11-1.59) за клопидогрел, 1.23 (0.94-1.61) за антагонист на витамин К, 1.47 (1.28-1.69) за Аспирин + клопидогрел, 1.84 (1.51-2.23) за Аспирин плюс антагонист на витамин К, 3.52 (2.42-5.11) за клопидогрел плюс антагонист на витамин К, и 4.05 (3.08-5.33) за тройна терапия. 702 (37,9%) от 1852 пациенти с нефатално кървене са имали рецидивиращ миокарден инфаркт или са починали по време на периода на проучването в сравнение със 7178 (18,4%) от 38 960 пациенти без нефатално кървене (HR 3,00, 95% CI 2,75-3,27, p <0,0001). При пациенти с миокарден инфаркт рискът от кървене се увеличава с броя на използваните антитромботични лекарства [43].

Според препоръките на BSG и ESGE приемът на антикоагуланти може да се продължи при ен-

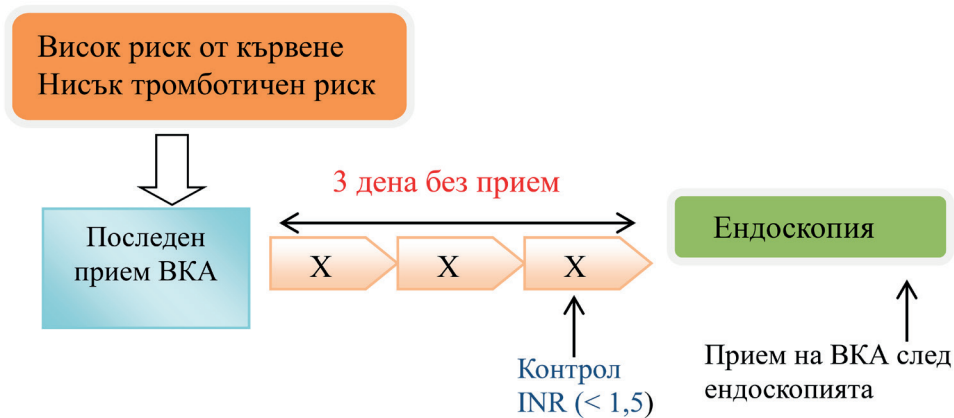
доскопски процедури с нисък риск за кървене, но следва да се прекъсне при всички високорискови процедури. При процедурите с нисък риск от кървене стойностите на INR трябва да бъдат проверени една седмица преди манипулацията, като е необходимо да са в терапевтични граници. При стойности на INR над терапевтични граници, но под 5, се препоръчва намаляване на дневната дозата, докато се достигнат терапевтични нива. Може да се обмисли и прекъсване на приема на вит. К-антагонистите при диагностични процедури, с голяма вероятност да преминат във високорискови, например полипектомия при колоноскопия [47, 48]. В това отношение изследванията установяват, че е безопасно извършването на полипектомия на полип на дебело черво под 10 mm без да се спират вит. К-антагонистите, при положение че профилактично се поставят ендоскопски клипсове [13] или се използва ендолуп техника за полипектомия, за да се намали рискът от късно кървене [25].

При пациентите на терапия с вит. К-антагонист, на които им предстои ендоскопска процедура с висок риск от кървене, но са с нисък тромботичен риск, се препоръчва прекъсване на приема на вит. К-антагониста, както следва: 5 дни преди процедурата за варфарин, 3 дни за аценокумарол (фиг.

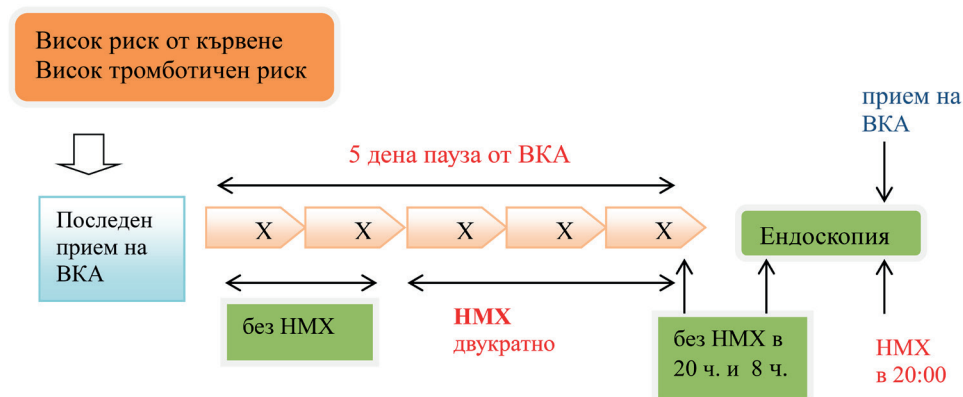
1). За този период стойностите на INR достигат до  $\leq 1,5$  при 93% от пациентите. След ендоскопската процедура може да бъде възстановен приемът на вит. К-антагониста на същия ден в обичайната дневна доза [47, 48].

При ендоскопски процедури с висок риск от кървене и състояния с висок тромботичен риск, се препоръчва прекъсване на оралния антикоагулант и преминаване към „бриджинг“ терапия с парентерален антикоагулант с пряко действие, обикновено нискомолекулен хепарин (НМХ) (100 UI/kg 2 x), с цел намаляване на перипроцедурния риск от тромбоемболизъм (фиг. 2).

Приложението на НМХ се спира 24 часа преди процедурата и се възстановява на следващия ден при нисък риск от постпроцедурно кървене или след 48 часа при оценка за висок риск от постпроцедурно кървене (според Ръководството на ACCP от 2012) [11]. От друга страна, в препоръките на ESGE за „бриджинг“ терапия с хепарин не са включени пациенти, които традиционно се считат високорискови за тромбоемболични инциденти, като тези с неклапно предсърдно мъждене и предшестваш тромбоемболичен инцидент и/или CHADS2 скор 5 или 6, както и тези със скоросен (до 3 месеца) венозен тромбоемболизъм [10].



Фиг. 1. Прием на вит. К-антагонисти (синтром) при ендоскопски процедури с висок риск от кървене при състояния с нисък тромботичен риск



Фиг. 2. Прием на вит. К-антагонисти (ВКА) при ендоскопски процедури с висок риск от кървене и състояния с висок тромботичен риск

## ДОАК

След десетилетия, през които витамин К-антагонистите са били единствените орални антикоагуланти, спектърът на тези лекарствени препарати се разширява и се включват и нов клас медикаменти, като директните орални антикоагуланти (ДОАК) – директно ихибират тромбин (дабигатран – Pradaxa) или активирания фактор Ха (ривароксабан – Xarelto, апиксабан – Eliquis). ДОАК са с редица предимства пред вит. К-антагонистите, като: по-предвидима фармакокинетика, изписват се във фиксирана доза, не е необходим рутинен мониторинг на коагулационния статус. Бързото начало на действие (1-4 часа) и краткият полуживот (9-17 часа) прави започването и прекъсването на терапията относително по-лесно и безопасно в сравнение с витамин К-антагонистите [52].

При прием на ДОАК също съществува риск от кървене. В ретроспективно проучване при пациенти, стратифицирани в три възрастови групи, с неклапно предсърдно мъждене и прием на дабигатран, ривароксабан или апиксабан, изследователи на Mayo оценяват честота на общото кървене от ГИТ и сравняват данните за ривароксабан спрямо дабигатран при 31 574 пациенти, за апиксабан спрямо дабигатран при 13 084 пациенти и за апиксабан спрямо ривароксабан при 13 130 пациенти. Установяват, че апиксабан има най-благоприятен профил на безопасност по отношение на ГИТ в сравнение с дабигатран и ривароксабан при трите възрастови групи. Ривароксабан е с най-неблагоприятния профил на безопасност по отношение на ГИТ. Пациентите, използващи апиксабан, са с 61% по-малка вероятност да получат кървене от стомашно-чревния тракт, отколкото тези на даби-

гатран (HR 0.39; 95% CI, 0.27-0.58). Пациентите на дабигатран са с 20% по-малка вероятност за възникване на кървене от тези на ривароксабан (HR, 1.20; 95% CI, 1.00-1.45). Установено е, че случаите на кървене от ГИТ при пациенти, приемащи ДОАК, се увеличават с възрастта, като най-голям риск се наблюдава при лица на 75 и повече години. Учените заключават, че апиксабан е с най-безопасен профил от трите проучени лекарства в тази възрастова група [1].

Поради краткия полуживот на ДОАК приемът им може да се прекрати часове преди ендоскопската процедурата, а поради бързото им начало на действие антикоагулация се постига в рамките на няколко часа след включването им [52]. Тези фармакокинетични свойства на ДОАК премахват нуждата от "бриджинг" терапия с хепарин. От друга страна, този клас медикаменти не е показан за приложение при пациенти с висок тромботичен риск [47, 48]. На табл. 3 са представени някои антикоагуланти и интервалът без прием преди ендоскопска интервенция.

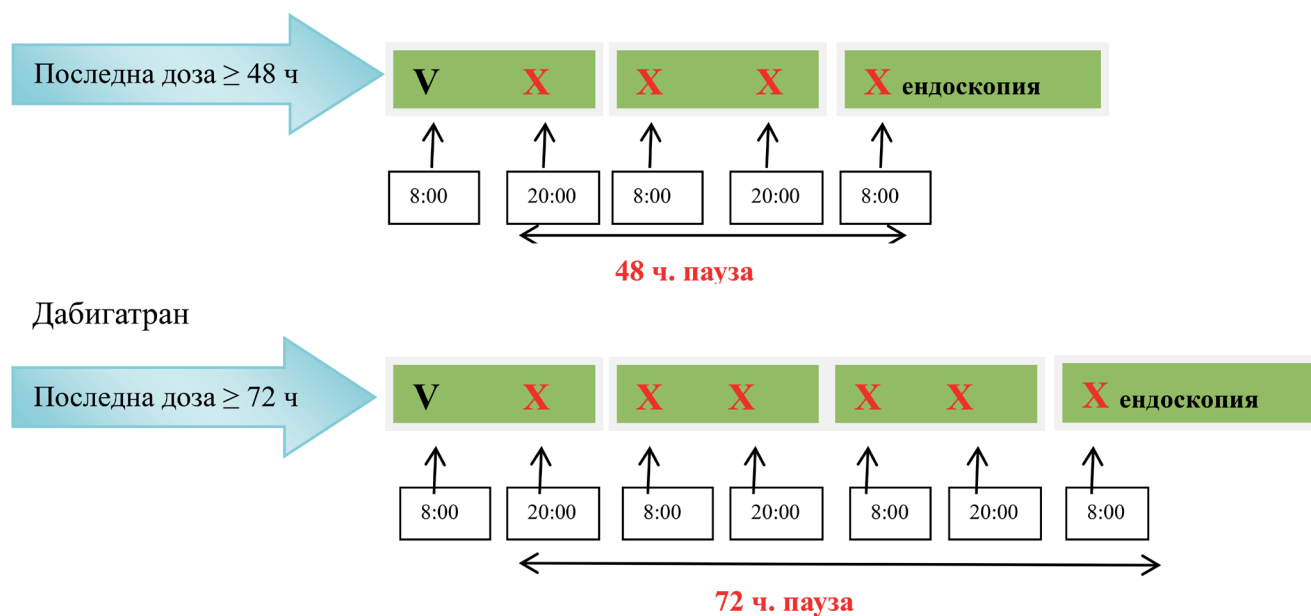
При ендоскопски процедури с нисък риск от кървене ESGE препоръчва пропускане на сутрешната доза ДОАК. Счита се, че оптималният прозорец за ендоскопската процедура е, когато антикоагулантният ефект е сравнително нисък – около 10 часа след последен прием на медикаменти, които се приемат два пъти дневно, и около 20 часа – за медикаменти, приемащи се веднъж на ден (ривароксабан). При високорискови процедури – последният прием на медикамента се препоръчва да е 48 часа преди ендоскопската процедура, за дабигатран (с CrCl – 30-50 ml/min) – 72 часа преди манипулацията (фиг. 3) [47, 48].

**Таблица 3. Антикоагуланти и интервал без прием преди ендоскопска интервенция**

| Препарат                | Механизъм на действие      | Пауза преди ендоскопия  |
|-------------------------|----------------------------|---|
| Кумарини                | Витамин К-антагонист       | 3-5 д   |
| Ривароксабан (Xarelto®) | Директен Ха-инхибитор      | GFR > 90 1 ден<br>GFR 60-90 2 дни<br>GFR 30-59 3 дни<br>GFR 15-29 4 дни |
| Апиксабан (Eliquis®)    | Директен Ха-инхибитор      | GFR > 60 1-2 дни<br>GFR 30-59 3 дни<br>GFR 15-39 4 дни                  |
| Дабигатран (Pradaxa®)   | Директен тромбин-инхибитор | GFR > 50 2-3 дни<br>GFR 30-49 3-4 дни<br>GFR < 30 4-6 дни               |
| НМХ                     | Антитромбин-активатор      | 24 часа   |

\*GFR – скорост на гломерулна филтрация





Фиг. 3. Прием на ДОАК при ендоскопии с висок риск от кървене при състояния с нисък тромботичен риск

## АНТИАГРЕГАНТИ

Антиагрегантите са широко използвани медикаменти в клиничната практика, главно за първична и вторична профилактика на ССЗ [46]. Употребата на антиагрегантите е свързана с клиничните ползи надвишаващи рисковете [50], но въпреки това могат да предизвикат кървене от горен и долен ГИТ [12, 29, 51]. Антиагрегантите водят до образуване на ерозии и язви в дуоденума и стомаха, като могат да провокират и кървене от съществуващи такива [29]. Обсъжда се и ролята на антиагрегантите за кървене от дебело черво, главно от дивертикули [51], както и за кървене от тънко черво, главно при ерозивна ентеропатия [12]. Антиагрегантите увеличават и риска от кървене при ендоскопия. Ретроспективно проучване предполага, че рискът от кървене при биопсия на лигавицата варира между 0,02-0,1%, като се увеличава при пациентите, вземащи антиагреганти, както и с броя на биопсиите [11]. При проспективно проучване епизод на кървене, изискващ ендоскопска хемостаза, е наблюдаван при 2,2% от 1015 пациенти, при които е извършена полипектомия на полипи под 10 mm в колон с ендолуп техника [42]. В това проучване монотерапия с антиагреганти (Аспирин или тиклопидине) е била свързана с 4кратно увеличаване на риска от кървене (95% CI 1.5-10.6) [39-55]. Проучване на Lanas и Gargallo установява, че рискът от тежко кървене от горния ГИТ е висок, когато два антиагреганта са включени в терапията, като се увеличава 1,8 пъти при ниска доза Аспирин и 7,4 пъти при приложение на Аспирин и клопидогрел [28].

Метаанализ на проспективни проучвания, включващи повече от 100 000 пациенти установява, че рискът от кървене общо (OR 1,70), както и от тежко или значимо кървене (OR 1,31) при употреба на медикаментите се повишава [41]. В друг метаанализ наблюдават повишаване риска от кървене годишно с 0,13% за тежко кървене и с 0,12% за леко кървене при продължителната употреба на Аспирин. Релативният риск остава 2,22 за тежко гастроинтестинално кървене и 1,23 за фатално кървене [34]. В проучването CAPRIE STUDY се наблюдава по-нисък риск за гастроинтестинално кървене при употреба на клопидогрел спрямо Аспирин (RR 1,45) [8]. Употребата на антиагреганти срещу GP2/3a при пациенти с миокарден инфаркт повишава риска от кървене [27]. Рискът от кървене от ГИТ при двойна тромбоцитна антиагрегация е по-висок от този при монотерапия и достига до HR 2,7 [9]. При тройна антиагрегация, при добавяне на цилостазол към терапията с Аспирин и клопидогрел, се отчита еднакъв риск от кървене сравнено с двойната антиагрегантна терапия – 2,39% с/у 2,04%, но рискът от гастроинтестинално кървене е сигнификантно по-висок при тройната антиагрегация (OR 2,46) [6]. При проучването на Luis и сътр. при 2049 пациенти е оценен риска от кървене от горния гастроинтестинален тракт, свързано с използването на ниски дози ацетилсалицилова киселина (75 до 300 mg/д) самостоятелно и в комбинация с други гастротоксични лекарства. Изследователи установяват, че рискът от кървене от горния ГИТ е увеличен при употребяващите ниски дози Аспирин (RR, 1.80; 95% CI, 1.59 до 2.03) или клопидогрел

(RR, 1.67; 95% CI, 1.24 до 2.24) в сравнение с неупотребяващите. Рискът от кървене от горен ГИТ е значително повишен, при съвместна употреба на Аспирин в комбинация с клопидогрел (RR 2,08; 95% CI, 1.34 до 3.21), с перорални антикоагуланти (RR 2.00; 95% CI, 1.15 до 3.45), нестероидни противовъзпалителни лекарства в ниска/средна доза (RR 2,63; 95% CI, 1,93 до 3,60), нестероидни противовъзпалителни средства във високи дози (RR, 2,66; 95% CI, 1,88 до 3,76) или с орални кортикостероиди във високи дози (RR, 4,43; 95% CI, 2,10 до 9,34) в сравнение с монотерапия с Аспирин в ниски дози. Рискът не е значително повишен при комедикация със статини (RR, 0,99; 95% CI, 0,81 до 1,21) или ниски дози перорални кортикостероиди (RR, 1,01; 95% CI, 0,58 до 1,77) [15].

При проучването на Weil и сътр. се определят рисковете за хоспитализация поради кървене на пептична язва (стомашна или дуоденална) на фона на профилактичен режим с Аспирин от 300 mg дневно или по-малко при 1121 пациенти. При 144 (12,8%) случая се установява редовна употреба на Аспирин (в поне пет дни в седмицата през предходния месец) в сравнение с 101 (9,0%) пациенти от контролна група, лежащи в болница, и 77 (7,8%) контроли от общността. Отношение на шансовете е било повишено за всички приети дози Аспирин, независимо дали са сравнени с болнични или популационни контроли (в сравнение с комбинирани контроли: 75 mg, 2,3 (95% CI 1,2 до 4,4), 150 mg, 3,2 (1,7 до 6,5); 300 mg 3,9 (2,5 до 6,3). Резултатите не се влияят от замъгляващи фактори като възраст, пол, предшестващата язвена болест или диспепсия или от едновременна употреба на не-аспиринови НСПВС. Изследователите не установяват конвенционално използван профилактичен режим на Аспирин, който да е без риск от усложнения на пептичната язва [49].

От друга страна, потенциалният кардиоваскуларен риск, свързан със спирането на антиагрегантите се пренебрегва [21]. Ако пациентът е на дългогодишна антиагрегантна терапия за първична или вторична кардиоваскуларна превенция, сърдечно-съдово събитие може да възникне при прекъсва-

не на антиагрегантите за няколко дни. Голяма част (60-70%) от сериозните кардиоваскуларни събития възникват в рамките на 10 дни от спирането на антиагрегантите [4, 45].

Употребата на антиагреганти при планови ендоскопски процедури се основава на оценка на риск от кървене при ендоскопията и тромботичния риск при пациента [4]. BSG и ESGE препоръчват да се продължи приема на антиагреганти при пациенти, подлежащи на ендоскопски процедури с нисък риск от кървене [47,48]. Приемът на Аспирин може да се продължи при всички ендоскопски процедури, с изключение на ЕСД, ЕМР на колон над 2 cm, горна ЕМР и ампулектомия. При тях трябва да бъде оценен рискът от тромбози срещу риск от кървене при всеки отделен пациент [47]. При пациенти, получаващи двойна антиагрегантна терапия, само клопидогрелът трябва да бъде спрял 5 дни преди високо рискови ендоскопски процедури, когато рискът от тромбози е нисък. При висок тромботичен риск е необходима консултация с кардиолог [47,3]. Когато тромботичният риск от спирането на клопидогрел е висок (30 дни след поставяне на коронарен стент) ендоскопската процедура трябва да бъде отложена. Приемът на клопидогрел може да се възстанови след процедурата, когато е постигната ендоскопска хемостаза [3]. На табл. 4 е представен интервалът без прием на основни лекарствени препарати от групата на антиагрегантите преди ендоскопска интервенция.

В заключение, приемът на антитромботични лекарствени средства е свързан с увеличен риск от кървене от ГИТ. При ендоскопските интервенции е необходимо да се балансира между риска от кървене и тромбоемболичния риск при всеки отделен пациент. Освен с оценката на риска от кървене, ендоскопистът се налага да е запознат и с критериите за оценка на кардиоваскуларния риск. В тази област колаборация с кардиолог е от съществено значение, особено при манипулации на определени пациенти.

Не е деклариран конфликт на интереси

**Таблица 4. Антиагреганти и интервал без прием преди ендоскопска интервенция**

| Препарат                 | Механизъм на действие   | Пауза преди ендоскопия |
|--------------------------|-------------------------|------------------------|
| Аминосалицилова киселина | необратим COX-инхибитор | 7-9 д                  |
| Клопидогрел (Plavix®)    | ADP-рецептор антагонист | 5-7 д                  |
| Прасургел (Effient®)     | ADP-рецептор антагонист | 5-7д                   |
| Тикагрелол (Brilique®)   | ADP-рецептор антагонист | 3-5 д                  |

## Библиографија

1. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X et al. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: A large population-based study. *Gastroenterology*, 2017, 152:1014.
2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edit.). *Chest*, 2008, 133:160S-198S.
3. Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, et al; ASGE Standards of Practice Committee. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83:3-16.
4. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2006, 27:2667-2674.
5. Caldeira D, Barra M, Ferreira A et al. Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2015, 42: 1239-1249
6. Chen Z, Qian J, Chen Y et al. Addition of cilostazol to conventional dual antiplatelet therapy reduces the risk of cardiac events and restenosis after drug-eluting stent implantation: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53:532-539
7. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 2014, 129:837-847.
8. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus Aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med*, 1998, 3(3):257-260.
9. Cote R, Zhang Y, Hart RG et al. ASA failure: does the combination ASA/clopidogrel confer better long-term vascular protection? *Neurology* 2014, 82: 382-389.
10. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl):e326S-e350S
11. Domellöf L, Enander LK, Nilsson F. Bleeding as a complication to endoscopic biopsies from the gastric remnant after ulcer surgery. *Scand J Gastroenterol*, 1983, 18:951-954.
12. Endo H, Sakai E, Kato T, et al. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *J Gastroenterol*, 2015, 50:378-386.
13. Yuhara H, Corley DA, Nakahara F, et al. Aspirin and non-aspirin NSAIDs increase risk of colonic diverticular bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*, 2014, 49:992-1000.
14. Friedland S, Sedehi D, Soetikno R. Colonoscopic polypectomy in anticoagulated patients. *World J Gastroenterol*, 2009, 15:1973-1976.
15. Gallagher AM, van Staa TP, Murray-Thomas T et al. Population-based cohort study of warfarin-treated patients with atrial fibrillation: incidence of cardiovascular and bleeding outcomes. *BMJ Open*, 2014, 4: e003839.
16. García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation*, 2011, 123(10):1108-1115.
17. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110:1265-1287.
18. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*, 98, 80: 800-809.
19. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 2015, 47: a1-a46.
20. Guerrouij M, Uppal CS, Alklabi A, Douketis JD. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 31: 419-423.
21. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT et al. LESS IS MORE Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med*, 2010, 170(16):1433-1441.
22. Hassan C, Zullo A. Anti-platelet therapy and endoscopic procedures: eyes wide shut? *Endosc Int Open*, 2015, 3: E179-E180.
23. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e152S-e184S.
24. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2013, 145: 105-112 e115
25. Hori M, Ikeda Y, Ishimaru S, et al. Guidelines for management of anticoagulant and antiplatelet therapy in cardiovascular disease (JCS 2009). 2009, published only online. [http://www.wj-circorj.jp/guideline/pdf/JCS\\_2009\\_hori\\_dp.pdf](http://www.wj-circorj.jp/guideline/pdf/JCS_2009_hori_dp.pdf).
26. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Tanaka N, Sano K, Graham DY. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy. *Gastrointest Endosc*, 2014, 79:417-423.
27. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol*, 2013, 19:1673-1682.
28. Kikkert WJ, Hassell ME, Delewi R et al. Predictors and prognostic consequence of gastrointestinal bleeding in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015; 184: 128-134
29. Lanas A, Gargallo CJ. Management of low-dose aspirin and clopidogrel in clinical practice: a gastrointestinal perspective. *J Gastroenterol*, 2015, 50:626-637.
30. Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015, 13:906-912.e2.
31. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*, 2012, 126: 1185-1193
32. Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *The New England journal of medicine* 1998; 339: 1665-1671
33. Liu CP, Chen WC, Lai KH, et al; Formosa Acid-Related Disease (FARD) Study Group. Esomeprazole alone compared with esomeprazole plus aspirin for the treatment of aspirin-related peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1022-1029
34. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al; Italian registry on upper gastrointestinal bleeding (Progetto Nazionale Emorragie Digestive – PNED 2). Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED score and prospective comparison with the Rockall score. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105:1284-1291.
35. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *The American journal of medicine*, 2006, 119: 624-638.

36. Miller AM, McGill D, Bassett ML. Anticoagulant therapy, antiplatelet agents and gastrointestinal endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 14:109-113.
37. Morini S, Zullo A, Olivetti D, et al. A very high rate of inappropriate use of gastroprotection for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in primary care: a cross-sectional study. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45:780-784.
38. Ng FH, Wong SY, Lam KF et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 865-871.
39. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; CD000567 [PMID: 23450531 DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub6].
40. Repici A, Hassan C, Vitetta E, et al. Safety of cold polypectomy for < 10 mm polyps at colonoscopy: a prospective multicenter study. *Endoscopy*, 2012, 44: 27-31.
41. Rikala M, Kastarinen H, Tiittanen P et al. Natural history of bleeding and characteristics of early bleeders among warfarin initiators - a cohort study in Finland. *Clin Epidemiol*, 2016, 8: 23-35
42. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012, 172: 209-216
43. Shalman D, Gerson LB. Systematic review with meta-analysis: the risk of gastrointestinal haemorrhage post-polypectomy in patients receiving anti-platelet, anti-coagulant and/or thienopyridine medications. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42:949-956.
44. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*, 2009 Dec 12, 374 (9706): 1967-1974.
45. Strate LL, Gralnek IM. ACG clinical guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111:459-474.
46. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2010 152: 1-9.
47. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2009, 150:396-404.
48. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy*, 2016, 48: 385-402.
49. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut*, 2016, 65:374-389.
50. Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*, 1995,10 (6983): 827-830.
51. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med*, 2002, 162:2197-2202.
52. Yuhara H, Corley DA, Nakahara F, et al. Aspirin and non-aspirin NSAIDs increase risk of colonic diverticular bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*, 2014, 49: 992-1000.
53. Zulo A, Hassana C, Radaelli F. Gastrointestinal endoscopy in patients on anticoagulant therapy and antiplatelet agents. *Ann Gastroenterol*, 2017, 30: 7-14.
54. Трендафилова Е. Практически насоки в избора на антикоагулант при пациенти с предсърдно мъждене. *Мединфо* 9, 2014.
55. Владимирев Г. Гастроинтестинален риск и антиагрегантна терапия. *Наука Кардиология*, 2012, 3:137-144.



## XXIII КОНГРЕС НА ЕВРОПЕЙСКОТО ДРУЖЕСТВО ПО СЪРДЕЧНО-СЪДОВО ИЗОБРАЗЯВАНЕ, ВИЕНА, 2019

Св. Цонев

*Клиника по кардиология, Втора МБАЛ – София*

През декември 2019 г. във Виена, Австрия за 23 пореден път се събраха над 4200 делегати на най-големия конгрес, посветен на сърдечно-съдовата образна диагностика, организиран от European Society of Cardio-vascular Imaging (ESCVI).

Събитието е най-голямото в световен мащаб, макар и да се организира от Европейското дружество. В рамките на четири дни научната програма включва над 1660 абстракта в 160 научни сесии. Научното ниво на конгреса се потвърждава и от участието на над 420 експерти от цял свят в областта на сърдечно-съдовата образна диагностика. Освен научните сесии в рамките на Конгреса се проведеха над 20 клинично-практически сесии посветени на:

- Ехокардиография в условията на спешност, която бе водена от един от младите представители на Heart Imagers of Tomorrow – Hatem Soleiman, работещ във Великобритания.

- Белодробен ултразвук

- Място на образната методика при оценка на сърдечни маси и диференциалната им диагностика

- Трансезофагеална ехокардиография – от базисните познания до експертното ниво

- 3D ехокардиография под ръководството на вече наложеният експерт в областта Hani Mahmoud от Queen Elizabeth Hospital Бирмингам.

Всяка година по време на EuroEcho конгреса се провеждат и Европейските изпити за сертифициране както по ехокардиография, така и по другите образни модалности, в това число и компютърна томография, ядрено-магнитен резонанс. Това е уникална възможност за лекари от цял свят да сверят нивото на теоретичните и практическите си познания в областта на сърдечно-съдовите образни методики и при успешно полагане на изпита да бъдат разпознати като експерти в областта без значение в кой континент или в коя държава практикуват. Това сертифициране е и част от политиката за унифициране и поддържане на високо ниво на изискванията, които медицинските специалисти трябва да покриват в областта на образната диагностика.

Акценти в научната програма бяха важни научно-практически теми. Беше отделено специално място на образната диагностика интрапроцедурно при извършване на интервенционални клапни процедури като TAVI и MitraClip. В специална сесия се представиха резултатите при използване на модерната методика за сливане на образи от различни образни методики (Fusion Imaging). С помощта на тези технологии в реално време се наслагват образи от компютърен томограф, ангиография и трансезофагеална ехокардиография, което позволява много по-добро навигиране на транскатетърната имплантация на аортната клапа, което от своя страна редуцира както интрапроцедурните усложнения така и намалява късните усложнения като необходимост от имплантиране на постоянен кардиостимулатор след TAVI и дехисценция на клапата, или парепротезната регургитация. Подобен опит бе представен и от водещи израелски и немски центрове, които имат голям опит с MitraClip. Представени бяха клинични случаи на пациенти, при които интервенционално са третирани и аортната, и митралната клапа.

Артериалната хипертония и мястото на образната методика в оценката на органната увреда и тази година бяха на фокус. Lieven Herbots от водещ център в Белгия представи възможностите на съвременната ехокардиографска техника за оценка не само на морфологията на лява камера при артериална хипертония, но и на ранните и по-късните промени във функцията. Дилемата дали оценката на сърдечната структура, или функция е по-съществена остава отворена. Факт е, че благодарение на съвременните възможности за оценка на миокардната деформация (циркумферентен и лонгитудинален стрейн) е възможно пациентите с артериална хипертония да бъдат правилно диагностицирани, а медикаментозното им лечение да бъде навременно и добре мониторирано. Оценката на глобалния стрейн като част от оценката на систолната функция на лява камера, вече е залегнала в Европейските препоръки.



На Конгреса бяха представени и доклади, които показват мястото на деформационните ехографски техники в оценката на ляво и дясно предсърдие.

По отношение на валидизирането на техниките, във Виена се представиха за първи път резултатите от MASCOT (Multicentric Atrial Strain COmparison between Two different modalities) проекта, който е лекарска инициатива и цели да валидизира стрейн методиката за оценка на ляво предсърдие. Включени са над 23 страни от различни континенти и над 2700 пациенти. България също бе представена с център и сътрудничеството продължава и в бъдещи проекти. Все повече се дискутира изкуственият интелект в медицината и приложението му във всички области. На Конгреса във Виена бяха представени и новостите в тази област. Partho P. Sengupta от Университета на Западна Вирджиния представи резултати от приложението на интегрирани мобилни безжични ехографски устройства в клиничната практика и как те повлияват диагностичния и терапевтичен процес. Резултатите показват, че честотата на хоспитализациите и смъртността са значимо по-ниски ( $p < 0.009$ ) при използването на тези устройства, което се дължи на по-ранната и точна диагностика. Технологиите включват от млади джобни ехографи и ЕКГ апарати, до интегриран софтуер в мобилните смарт телефони за съхранение и обмен на данни. Приложението е както при пациенти в спешно състояние, така и при пациенти със сър-

дечна недостаъчност, ритъмни заболявания, а дори и при скринирането на големи популации за редки кардиомиопатии. В бъдеще се предполага развитието на т.нар. *смарт медицински домове*, в които домашните уреди биха могли да се използват за събиране на информация за теглото на пациента, сърдечната и дихателна честота, а дори и анализ в реално време на издишан въздух. Всички тези данни се обработват и анализират в т.нар. *Big data*.

Темите, които бяха обхванати на поредния огромен конгрес на ESCVI, са изключително много и трудно могат да бъдат обобщени. Благодарение на своята on-line платформа European Society of Cardiology и European Society of Cardio-Vascular Imaging позволява на своите регистрирани членове не само да имат достъп до слайдовете от презентациите, но и да гледат записи на лекциите, което е част от програмата за продължително обучение и дава шанс дори на медицински специалисти, които не са присъствали на Конгреса да имат достъп до материалите от него. На сайта на Дружеството има и изградени платформи за самооценка, което е от изключителна важност.

#### **Използвани материали:**

1. <https://esc365.escardio.org/>
2. <https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EACVI-Congress>