сп. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ НА

ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

Главен редактор	***Editor-in-Chief***
Димитър Раев	Dimitar Raev
Заместник главен редактор	***Deputy Editor***
Пламен Гацов	Plamen Gatzov
Редакционен съвет	***Advisory Board***
Асен Гудев	Assen Goudev
Нина Гочева	Nina Gotcheva
Теменуга Донова	Temenuga Donova
Цветана Кътова	Tzvetana Katova
Николай Рунев	Nikolai Runev
Божидар Финков	Bojidar Finkov
Маргарита Цонзарова	Margarita Tzonzarova
Редакционна колегия	***Editorial Board***
Тошо Балабански	Tosho Balabanski
Панатиотис Вардас – Гърция	Panatiotis Vardas – Greece
Васко Велчев	Vasko Velchev
Петр Видимски – Чешка република	Petr Vidimski – Chech Republic
Елисавета Вълчева	Elisaveta Valcheva
Светослав Георгиев	Svetoslav Georgriev
Борислав Георгиев	Borislav Georgiev
Добромир Гочев	Dobromir Gotchev
Йото Йотов	Yoto Yotov
Владимир Данов	Vladimir Danov
Стефан Денчев	Stefan Denchev
Надежда Дончева	Nadezhda Doncheva
Юлия Джоргова-Македонска	Julia Jorgova-Makedonska
Серап Ердине – Турция	Serap Erdine – Turkey
Найденка Златарева	Naidenka Zlatareva
Елена Кинова	Elena Kinova
Корнелия Коцева – Великобритания	Kornelia Koceva – Great Britain
Емил Манов	Emil Manov
Сотир Марчев	Sotir Marchev
Мария Миланова	Maria Milanova
Валентина Минчева	Valentina Mincheva
Федя Николов	Fedia Nikolov
Ива Паскалева	Iva Paskaleva
Атанас Пенев	Atanas Penev
Иво Петров	Ivo Petrov
Арман Постаджиян	Arman Postadjian
Константин Рамшев	Konstantin Ramshev
Хосе Редон – Валенсия, Испания	Josep Redon – Valencia, Spain
Вера Сиракова	Vera Sirakova
Снежана Тишева	Snejana Tisheva
Мария Токмакова	Mariya Tokmakova
Елина Трендафилова	Elina Trendafilova
Диана Трендафилова	Diana Trendafilova
Румяна Търновска-Кърдрева	Rumiana Tarnovska-Kadreva
Мария Цекова	Maria Tzekova
Чавдар Шалганов	Chavdar Shalganov

ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ
Българска кардиология
том XX, 2014, № 3

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

ОБЗОРИ

Л. Демиревска, Д. Гочев и З. Рамшева. Предиктивна роля на предсърдните натриуретични пептиди за поява на предсърдно мъждене 5
В. Петрова и И. Даскалов. Исхемична митрална регургитация 9

АВТОРСКИ СТАТИИ

А. Постаджиян, Р. Кофинов и Ст. Димитров. Предизвикателства в терапевтичния подход при пациенти с предсърдно мъждене, лекувани с антагонисти на витамин К
Част I. Дизайн на проучването и епидемиологични данни 18
А. Постаджиян, Р. Кофинов и Ст. Димитров. Предизвикателства в терапевтичния подход при пациенти с предсърдно мъждене, лекувани с антагонисти на витамин К
Част II. Рискови скали и ограничение при употребата на антагонисти на витамин К 25
Я. Симова, Ц. Кътова, Е. Зердева, А. Дашева, Е. Левунлиева и А. Кънева. Роля на теста с наклон на тялото в диагнозата на синкопи в детска възраст 35
Пл. Гацов. Сравнение между ангиографски и интраваскуларни анатомични показатели за определяне степента на коронарните стенози 41

C O N T E N T S

REVIEWS

L. Demirevska, D. Gotchev and Z. Ramsheva. Predictive role of atrial natriuretic peptides for the occurrence of atrial fibrillation 5
V. Petrova and I. Daskalov. Ischemic mitral regurgitation 9

ORIGINAL ARTICLES

A. Postadzhiyan, R. Kofinov and Stamen Dimitrov. Challenges in the therapeutic approach in patients with atrial fibrillation treated with vitamin k antagonists
Part I. Study design and epidemiology 18
A. Postadzhiyan, R. Kofinov and Stamen Dimitrov. Challenges in the therapeutic approach in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonists
Part II. Risk scores and challenges in treatment with vitamin K antagonists 25
I. Simova, T. Katova, E. Zerdeva, A. Dasheva, E. Levunlieva and A. Kaneva. Syncope in children and adolescents. Role of tilt-table testing 35
Pl. Gatzov. Comparison between angiographical and intravascular anatomical parameters in estimation of the severity of coronary stenoses 41

ЗА СПИСАНИЕТО

СПИСАНИЕТО И ПРИЛОЖЕНИЕТО излизат четири пъти годишно. Обемът на списанието е до 80 стр., а на приложението – до 32 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 кардиологиля, 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 (CD) или по e-mail:

Гл. редактор – Проф. Д. Раев, дмн, Клиника по вътрешни болести, МБАЛ "Св. Анна"; ул. “Д. Моллов” № 1; 1705 София; draevbg56@yahoo.com

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

СЛЕД ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУБЛИКУВАНЕ АВТОРИТЕ ПОПЪЛВАТ ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ВЕРОЯТЕН КОНФЛИКТ НА ИНТЕРЕСИ

ПУБЛИКАЦИЯТА трябва да съдържа:

заглавие; трите имена на автора/авторите и академичните титли на български и английски език;

наименованието и адреса на институцията, в която работи/работят авторът/авторите

(ако авторите са от различни институции или страни – отбелязват се с пореден номер);

град (държава) – на български и английски език;

резюме на български и английски език – да съдържа цел, методи, клинични резултати и изводи (до 120 думи);

ключови думи на български и английски език – не повече от шест;

адрес за кореспонденция на български и английски език на автора/авторите (адрес с пощенския код, телефони/GSM, факс и имейл).

ТЕКСТЪТ Предпочитани обеми: оригинални статии до – 15 стр.; обзори – до 10 стр.; научни съобщения и други материали – до 4 стр. Съкращенията да се представят в началото на материала с изписване на цялото наименование. Да се използват генеричните наименования на лекарствените средства. Да се използват символите: за по-малко от < , за по-голямо от >, за процент %.

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

БИБЛИОГРАФИЯТА се подрежда по азбучен ред на фамилията на първия автор; източниците на кирилица предшестват тези на латиница. Изписването на всеки източник да бъде на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин:

•Статии: Автор(и). Заглавие на статията. – Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), том (volumen), година, номер на книжката, страници (от-до). Пример: Yakub, Y. N., R. B. Freedman et R. C. Pabico. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. – Nephron, **27**, 1981, № 1, 197-201.

•Публикации от сборник: Автор(и). Заглавие. – В: (за латиница – In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). Пример: Wilkinson, A. H. Evaluation of the transplant recipient. – In: Handbook of Kidney Transplantation. 2nd ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 1996, 109-122.

•Книги: Автор(и). Заглавие. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). Пример: Шейтанов, Й. Системни васкулити. С., ЦИМ, 1997, 8-11.

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

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ РЕКЛАМОДАТЕЛИТЕ

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

ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ
Българска кардиология
том XX, 2014, № 3

ПРЕДИКТИВНА РОЛЯ НА ПРЕДСЪРДНИТЕ НАТРИУРЕТИЧНИ ПЕПТИДИ ЗА ПОЯВА НА ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

Л. Демиревска[1], Д. Гочев[1] и З. Рамшева[2]

[1]Клиника по кардиология, Военномедицинска академия – София
[2]Централна клинична лаборатория и имунология, Военномедицинска академия – София

PREDICTIVE ROLE OF ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDES FOR THE OCCURRENCE OF ATRIAL FIBRILLATION

L. Demirevska[1], D. Gotchev[1] and Z. Ramsheva[2]

[1]Clinic of Cardiology, Military Medical Academy – Sofia
[2]Central Clinic Laboratory and Immunology, Military Medical Academy – Sofia

Резюме: Предсърдното мъждене (ПМ) е най-често срещаната аритмия в клиничната практика и е важна причина за болестност и смъртност. Сърдечните натриуретични пептиди – като мозъчния натриуретичен пептид (BNP) и N-терминалния pro-BNP (NT-proBNP), се очертават като полезни биомаркери в диагнозата и прогностичното стратифициране на сърдечната недостатъчност. Увеличението им може да покаже субклинично предразположение към ПМ както при пациенти, подложени на сърдечна и гръдна хирургия, така и при пациенти без анамнеза за сърдечно заболяване. Това дава възможност за стратифициране на периоперативния риск за ПМ и за планиране на профилактични стратегии при определени високорискови лица.

Ключови думи: натриуретичен пептид, предсърдно мъждене

Адрес за кореспонденция: Д-р Лилия Демиревска, Клиника по кардиология, Военномедицинска академия, ул „Св. Г. Софийски” 3, 1606 София

Summary: Atrial fibrillation (AF) is the most common clinical arrhythmia as well as an important source of morbidity and mortality. Cardiac natriuretic peptides such as brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) have emerged as useful biomarkers in the diagnosis and prognostic stratification of heart failure. The increase in these biomarkers may indicate the subclinical predisposition to AF both in patients undergoing cardiac and thoracic surgery and in patients without a history of cardiac disease. This finding allows us to stratify perioperative risk for AF and to plan prophylactic strategies in selected high-risk patients.

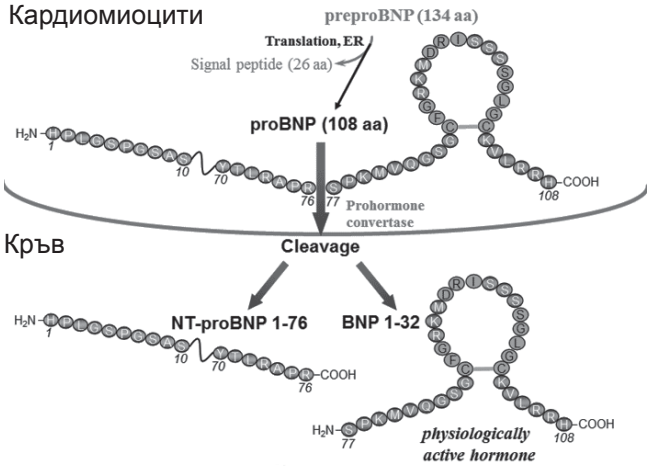
Key words: atrial fibrillation, natriuretic peptide

Address for correspondence: Dr. Liliya Demirevska, Clinic of Cardiology, Military Medical Academy, 3, Sv. G. Sofiiski str., Bg –1606 Sofia

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-често срещаната аритмия в клиничната практика и се свързва със значителна заболяемост, смъртност и болнични разходи. Въпреки че не е животозастрашаващо ритъмно нарушене, то има сериозни медицински и икономически последици. ПМ може да компрометира сърдечната функция и да увеличи трикратно риска от тромбоемболични усложнения като исхемичен инсулт [2]. Затова е важно откриването на показатели, които да предскажат появата му.

Такъв показател може да е повишаването на натриуретичните пептиди в кръвта. Натриуретичните пептиди се използват, освен като диагностични биомаркери за сърдечна недостатъчност (СН), и за предсказване на ПМ в общата популация и при пациенти, подложени на хирургични процедури [10, 13]. При пациенти с ПМ са докладвани повишени нива дори при липса на СН или друго сърдечно заболяване.

Мозъчният натриуретичен пептид, или B-тип натриуретичен пептид (BNP), е пептиден неврохормон, който се освобождава в кръвообращението главно от левопредсърдните и камерните миоцити при тензионно или обемно натоварване на сърцето [4]. Производството му се стимулира от рецептори, реагиращи на разтягане. BNP се съхранява в ограничена степен и при необходимост от повишено освобождаване се налага да се синтезира de novo. Произвежда се от прекурсор, наречен preprohormone. Под действието на пептидази той се разделя на N-терминален фрагмент (NT-proBNP) и активна форма BNP в еквимоларни количества. Като и двете се придвижват в плазмата (фиг. 1). Активната форма BNP е с кратък полуживот и бързо се отстранява от кръвообращението. NT-proBNP се задържа по-дълго време в кръвта и е по-стабилен. Затова в лабораторни условия се предпочита неговото измерване. Стойностите на NT-proBNP са по-високи от тези на BNP, поради по-дългия му биологичен полуживот. При здрави индивиди концентрациите са най-големи в предсърдията, а при сърдечна недостатъчност – в камерите. При бъбречна недостатъчност нивата са по-високи, защото натриуретичните пептиди се отстраняват от циркулацията чрез клирънс-рецептори и през бъбреците [5].



Фиг. 1. Адаптирано по Mair. J. Clin. Chem. Lab. Med., **39**, 2001, 571-588.

Натриуретичните пептиди стимулират натриурезата, диурезата и вазодилатацията. Инхибират ренина, алдостерона и симпатиковата нервна дейност, инхибират фиброзата и подобряват миокардната релаксация. Кръвните нива на BNP се повишават при пациенти със структурно сърдечно заболяване, по-специално при тези с остра или хронична СН. Покачват се при левокамерна хипертрофия; възпалителни сърдечни заболявания; пулмонална артериална хипертония; остра или хронична бъбречна недостатъчност, чернодробна цироза с асцит; ендокринни заболявания като хипералдостеронизъм, синдром на Cushing и хипертиреоидизъм; анемия; субарахноидален кръвоизлив; инсулт; паранеопластични синдроми. Нивата на BNP и NT-про-BNP се увеличават с възрастта. Донякъде това е свързано и с намаляването на клирънса на натриуретичните пептиди при стареенето [3].

Малко се знае за потенциалните електрофизиологични ефекти на BNP върху сърдечните миоцити, проводната система и йонните канали. Предполага се, че той променя пропускливостта на натриевите канали, модулира тока на L-типа калциеви канали, намалява калиевия поток навън и увеличава сърдечния пейсмейкърен ток. Всички тези смущения могат да доведат до създаването и поддържането на ПМ. Инфузията на предсърден натриуретичен пептид при хора понижава вътрепредсърдното проводно време и предсърдния рефрактерен период без засягане на сърдечната честота или кръвното налягане. Механизмът е неясен, предвид факта, че при СН източникът на NT-proBNP до голяма степен е сърдечната камера. Въпреки това, две изследвания са показали повишена продукция на NT-proBNP в предсърдията при лицата с ПМ [10]. Това повдига въпроса за ролята му в патогенезата на ПМ. Необходими са допълнителни изследвания, за да се прецени дали той е просто маркер за подлежащо сърдечно заболяване или е пряк участник в патогенезата ПМ.

При проучване, базирано на популацията от Framingham, повишеното BNP предсказва бъдещото развитие на ПМ, сърдечно-съдови инциденти и смърт. Съобщава се, че повишените стойности при възрастната популация са свързани с диагнозата ПМ, в присъствието или отсъствието на левокамерна дисфункция. Предполага се, че това се дължи на промени в левокамерното пълнене поради липса на механична предсърдна синхронност, миокардна исхемия, промени в обработката на калция, или активиране на симпатикусовата нервна система. Може да бъде и показател за скрита камерна дисфункция. Основният процес обаче не е добре изяснен. Плазмените нива на NT-proBNP могат да бъдат повишени преди началото на клиничната изява на сърдечното заболяване. Това означава, че може да е маркер за заболяване, което играе роля в патогенезата на ПМ или да е белег за недиагностицирано пароксизмално ПМ [4].

Patton и съавт. изследват ролята на NT-proBNP в прогнозата на ПМ при етнически разнообразна кохорта от мултиетническото изследване на атеросклерозата (MESA) с 6800 участници на възраст между 45 и 84 години. Факторите, свързани с инцидентно ПМ, според това проучване са напредналата възраст, мъжкият пол, бялата раса, по-високото систолно артериално налягане, повишената

левокамерна маса и ниската левокамерна фракция на изтласкване. Не е установена подобна връзка с индекса на телесната маса и захарния диабет. При анализа се вижда, че нивата на NT-proBNP са много силно свързани с инцидентно ПМ, с коригиран коефициент за риск (hazard ratio – HR) от 2.6 [95% доверителен интервал (CI) 2.4 до 3.0] за стандартно отклонение и коригиран HR 2.2 (95% CI 1.9-2.5) (коригирани за възраст, пол, раса, индекс на телесна маса, височина, тютюнопушене, високо артериално налягане и диабет). Когато са категоризирани в квинтили, в най-високия квинтил на NT-proBNP има 11-кратно повишен риск от ПМ в сравнение с най-ниския квинтил (коригиран HR 11.4 [95% CI 5.1 до 25.3]). В допълнение, NT-proBNP е по-силен предсказващ фактор за ПМ при жени (HR 3.5 срещу 2.5, съответно, $p < 0.01$) и при по-млади пациенти (HR 3.0 срещу 2.0, съответно, $p < 0.05$). Авторите заключават, че изходното ниво на NT-proBNP е силен предсказващ фактор за инцидентно ПМ. Асоциацията е по-силна при жените и при по-младите участници. Въпреки по-ниската честота на аритмия при чернокожи пациенти, латиноамериканци и азиатци, той е също толкова силно предиктивен, както при белите пациенти [8].

Връзката между NT-proBNP и ПМ е проучена при 5445 участници мъже и жени на възраст над 65 години в проучването Cardiovascular Health. Нивата на NT-proBNP са силно свързани с честотата на ПМ и NT-proBNP остава най-силният предиктор за поява на ПМ след корекция за широка редица променливи, включително възраст, пол, употреба на лекарства, артериално налягане, ехокардиографски параметри, захарен диабет и СН, с HR 4.0 (95% CI 3.2 до 5.0, $P < 0.001$) [7].

Повишените предоперативни серумни нива на BNP са свързани с развитието на ПМ и след аортокоронарен байпас (АКБ). Предоперативните нива на BNP в едно проучване са по-високи в групата с ПМ: 629 срещу 373 pg/mL ($P = 0.019$). Следоперативните нива са значително по-високи в двете групи (ПМ група: 1032 pg/mL в сравнение с групата без ПМ: 705 pg/mL). Епизоди на ПМ се появяват значително по-често при двете най-високи нива на BNP квартилите в сравнение с ниските нива – 44% срещу 22% ($P = 0.035$) [6]. В друго проучване предоперативните нива на NT-proBNP > 502 ng/ml прогнозират средносрочната смъртност след АКБ и са асоциирани с по-голяма болнична смъртност и периоперативни усложнения, в това число и ПМ [11]. При предстояща кардиохирургична интервенция измерването на BNP може да е полезно в стратифицирането на пациентите в различни рискови категории. Това може да даде възможност за профилактично предварително лечение на високорисковите пациенти с амиодарон или други антиаритмични агенти.

Повишените нива на NT-proBNP са силен предиктор за постоперативно ПМ и при пациентите с предстояща гръдна хирургия за белодробен рак [1, 12].

Прогностичната роля на натриуретичните пептиди при некардиоторакална хирургия не е съвсем ясна. Голям метаанализ показва, че повишените нива на BNP и NT-proBNP определят пациентите, подлежащи на голяма некардиоторакална хирургия, с повишен риск от сърдечна смъртност и смъртност по всички причини, както и от големи сърдечно-съдови инциденти, като сърдечна смърт и нефатален миокарден инфаркт [9].

Заключение

Важно е да се открият показатели, прогнозиращи появата на ПМ, поради сериозните последици за здравето в следствие на това социално значимо заболяване. Определянето на нивата на натриуретичните пептиди може да осигури разумен начин за стратифициране на риска. NT-proBNP е силен предиктор за поява на ПМ след корекция за широка редица променливи, включително възраст, пол, употреба на лекарства, артериално налягане, ехокардиографски параметри, захарен диабет и СН. Лицата с висок риск могат да се наблюдават по-внимателно и да им се извършва по-агресивна превантивна терапия. Определянето на нивата на натриуретичните пептиди е от особено важно значение при предстояща кардиоторакална хирургия. Изследването на BNP и NT-proBNP може да е от полза при стратифицирането на пациентите в различни рискови категории. Това може да предостави възможност за профилактична терапия на високорисковите лица с амиодарон или други антиаритмични агенти преди извършването на хирургичната интервенция.

Не е декларираи конфликт на интереси

Библиография

1. Colombo, D. C. et al. Increased Perioperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels Predict Atrial Fibrillation After Thoracic Surgery for Lung Cancer. – Circulation, **115**, 2007, 1339-1344.

2. Grau, A. J. et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The german stroke data bank. – Stroke, **32**, 2001, 2559-2566.

3. Kawai, K. et al. Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging. – Am. J. Cardiol., **93**, 2004, 719-723.

4. Levin, E.R. et al. Natriuretic peptides. – N. Engl. J. Med., **339**, 1998, 321-328.

5. Mair, J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide – where are we now? – Clin. Chem. Lab. Med., **46**, 2008, 1507-1514.

6. Nektarios, D. P. et al. The Role of BNP and CRP in Predicting the Development of Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Surgery, 2013, Article ID 235018, 6 p.

7. Patton, K. K. et al. N-terminal pro-b-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the cardiovascular health study. – Circulation, **120**, 2009, 1768-1774.

8. Patton, K. K. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: the effects of age, sex and ethnicity. – Heart, **99**, 2013, № 24, 1832-1836.

9. Ryding, A. D. et al. Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide in Noncardiac Surgery: A Meta-analysis. – Anesthesiology, **111**, 2009, № 2, 311-319.

10. Schnabel, R. B. et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. – Circulation, **121**, 2010, 200-207.

11. Schachner, T. et al. Influence of preoperative serum N-terminal pro-brain type natriuretic peptide on the postoperative outcome and survival rates of coronary artery bypass patients. – Clin. (Sao Paulo), **65**, 2010, № 12, 1239-1245.

12. Takashi, N. et al. Predictive value of B-type natriuretic peptide for .ostoperative atrial fibrillation following pulmonary resection for lung cancer. – Eur. J. Cardiothorac. Surg., **37**, 2010, 787-791.

13. Wazni, O. M. et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. – Circulation, **110**, 2004, 124-127.

ИСХЕМИЧНА МИТРАЛНА РЕГУРГИТАЦИЯ

В. Петрова и И. Даскалов

Клиника „Спешна терапия“, Военномедицинска академия – София

ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION

V. Petrova and I. Daskalov

Clinic of Emergency Care and Therapy, Military Medical Academy – Sofia

Резюме: Исхемичната митрална регургитация е едно от най-честите усложнения на миокардния инфаркт. Голям брой механизми се използват, за да се обясни нейната патогенеза. Най-важните от тях са папиларно-мускулната дисфункция, динамичните промени на митралния клапен пръстен и асинхронното съкращение на лявата камера. Основният ехографски отличителен белег е систолното придърпване на митралните платна от равнината на митралния клапен пръстен наречено *тетъринг*. За да се разбере механизма на *тетъринга* се използват голям брой ехокардиографски параметри. Навременната коронарна реваскуларизация и анулопластиката предовратяват ремоделирането на лявата камера и така остават основни методи за лечение на функционалната митрална регургитация. Редица подклапни интервенции са все още в етап на проучване.

Ключови думи: исхемична митрална регургитация, папиларно-мускулна дисфункция, тетъринг, митрален клапен пръстен

Адрес за кореспонденция: доц. д-р И. Даскалов, д.м. , Клиника „Спешна терапия“, ВМА – 1606 София, бул. ”Св. Г. Софийски” № 3, e-mail: ivodaskalov@mail.bg

Summary: Ischemic mitral regurgitation is a common complication of myocardial infarction. A number of mechanisms have been invoked in its pathogenesis, including alterations of papillary muscle position, annular dynamics, and intraventricular synchrony. The echocardiographic hallmark of ischemic mitral regurgitation is systolic tethering of the mitral valve leaflets away from the annular plane. A number of leaflet tethering parameters have been described that provide insight into the mechanism of tethering. Restrictive annuloplasty and coronary artery revascularization promote reverse remodeling and remain the most common surgical treatment. Innovative subannular therapies and a number of percutaneous interventions are under investigation.

Key words: ischemic mitral regurgitation, papillary muscle dysfunction, tethering, mitral annulus.

Address for correspondence:` Assoc. Prof. I. Daskalov, MD, PhD, Clinic of emergency care and therapy, Military Medical Academy, 3 Blvd “St. G. Sofiiski”, Bg – 1606 Sofia, e-mail: ivodaskalov@mail.bg

Увод

Исхемичната митрална регургитация (МР) е най-честото усложнение след миокарден инфаркт (МИ) с честота от 20% до 50% [3, 10]. Ремоделирането на лявата камера (ЛК) променя геометрията на митралния клапен апарат, което води до непълно затваряне на митралните платна и наличие на клапна регургитация. За разлика от дегенеративните и инфекциозните причини за МР, структурната цялост на платната и хордите се запазва. Еднопосочни са данните от многобройни проучвания, показващи, че появата на исхемична МР е независим рисков фактор, влошаващ прогнозата на пациентите дори и при запазена фракцията на изтласкване. Въпреки големия интерес към това заболяване патогенезата му остава не напълно изяснена и хирургичното лечение до голяма степен е спорно. Ехокардиографското изследване обяснява механизмите на исхемичната МР в голяма степен и по този начин заема основно място за оценка и планиране на последваща хирургична интервенция.

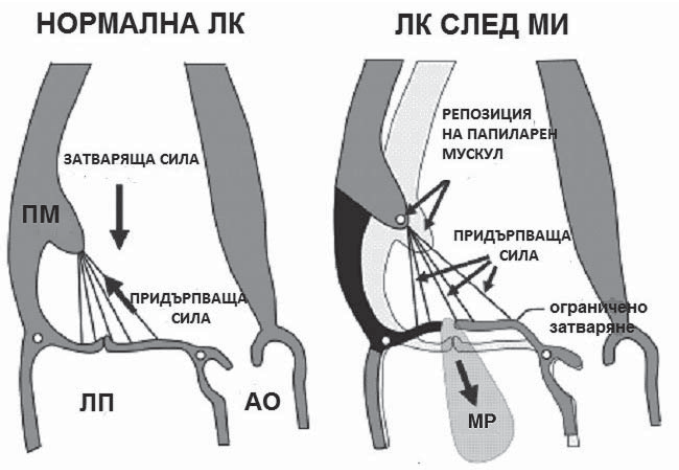
При пациентите с лимитиращи качеството на живот симптоми, независимо от провежданата оптимална медикаментозна терапия, следва да се обсъди оперативен подход или кардиоресинхронизираща терапия (CRT), при показания. Ръководните насоки (Guidelines) не уточняват с категоричност каква оперативна техника да се предпочете – клапнопротезиране или анулопластика [41]. Причината е, че изборът се основава на конкретната клинична ситуация и на индивидуалната преценка на екипа. Клиничните проучвания показват, че анулопластиката е свързана с по-нисък периоперативен риск от смърт, докато клапното протезиране осигурява по-дълготрайна корекция и по-нисък риск от рецидив на МР, която сама по себе си е рисков фактор за сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене и чести хоспитализации. Резултатите от последното проучване показват, че разлика в двата подхода практически няма [40].

Патогенеза на исхемичната МР

Затварянето на митралната клапа е динамичен процес, при който две противоположни сили – на ''придърпване'' (*метъринг*) и на затваряне – действат едновременно върху митралните платна. За да е налице правилна коаптация на платната в цялата равнина на митралния анулус по време на систола е нужен баланс между тези две сили. Тетърингът е силата генерирана от папиларните мускули и хорди, която придърпва платната навън от митралния анулус, докато силата на затваряне ги движи в обратна посока към митралния анулус.

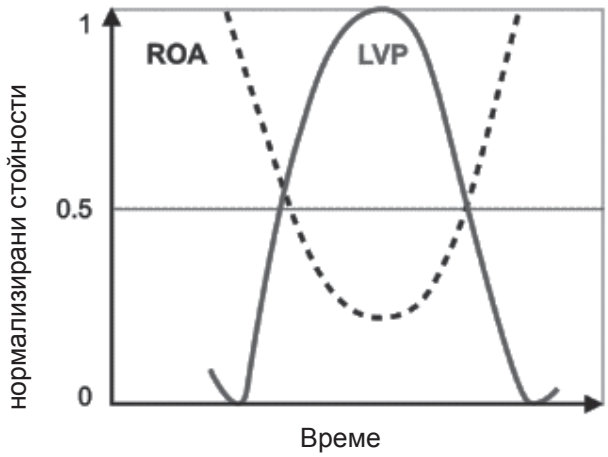
Исхемията е основният етиологичен фактор за поява на функционална МР. Тя е причина за асинхронно съкращение на папиларните мускули и за нарушената коаптация на митралните платна. След възстановяване на кръвотока папиларните мускули постепенно възвръщат своята функция и МР изчезва. Исхемичната МР се получава, когато е налице дисбаланс между силите на придърпване и силите на затваряне. Доминира придръпващата сила. Уврежда се систолното движение на платната към анулуса, като се наблюдава ''издуване'' към сърдечния връх [1, 20, 38] (фиг. 1).

Големината на затварящата сила определя каква ще е площта на регургитационния отвор. По време на средата на систолата затварящата сила доминира и площта на регургитационния отвор намалява. В края на систолата превалира тетъринг-силата и площта на регургитационния отвор се увеличава [13, 14] (фиг. 2).



ПМ – папиларен мускул, **ЛП** – ляво предсърдие, **АО** – аорта, **МР** – митрална регургитация

Фиг. 1. Механизъм на исхемична МР. Изобразяват се придърпващата и затварящата сила при нормална ЛК (вляво) и след МИ (вдясно). При нормална ЛК, митралните платна са в равнината на митралния анулус по време на систола. Папиларномускулната дисфункция след МИ води до увеличаване на тетъринг-силата, която придърпва платната от равнината на клапния анулус. Това води до непълно затваряне на митралната клапа и поява на МР. (Модификация по Hvass U, Joudinand T.)



ROA – площ на регургитационния отвор; **LVP** – ЛК налягане

Фиг. 2. Най-малката площ на регургитационния отвор (най-ниската точка) се достига по време на средата на систолата, когато в ЛК налягането е най-високо. В началото и края на систолата площта на регургитационния отвор се увеличава. (Модификация по Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade LE, Gorscan J.)

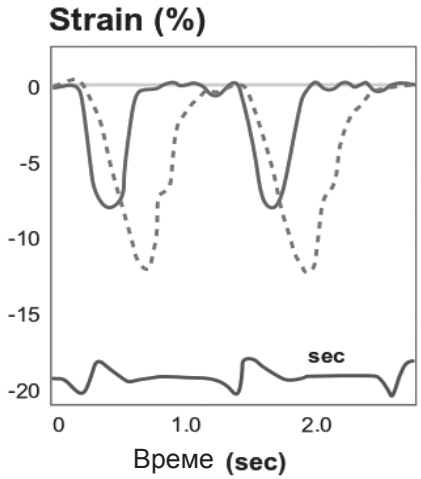
Динамичните промени на митралния клапен пръстен са вторият патогенетичен механизъм, обясняващ появата на МР. Анулусът представлява фиброзна мембрана с формата на седло [23]. Тази форма значително редуцира стреса върху клапата по време на систола [33]. Клапният пръстен претърпява структурни промени по време на сърдечния цикъл. Той е с неконтрактилна структура и това става за сметка на съседните елементи [28]. Разширяването на аортния корен по време на систола-

та и съкращението на предсърдието позиционират анулуса в най-ниската точка по посока към сърдечния връх [17]. Тези промени във формата и площта водят до правилна коаптация на митралните платна. С увеличаване на систолното налягане в ЛК се увеличава припокриването на платната като коаптационната линия достига около 1 cm [9] (фиг. 3).

Фиг. 3. Вляво се изобразява началото на коаптацията на митралните платна, докато вдясно се наблюдава зона на коаптация с дължина около 1 cm, като резултат от максималното налягане в ЛК по време на систола. (Модификация по Yamada R, Watanabe N, Kume T, Tsuiji M, Kawamoto T, Neishi Y, et al.)

При исхемична МР анулусът претърпява редица структурни промени. В резултат на раздалечаване на платната, намалява коаптационната дължина. При дилатация на митралния пръстен по-голяма от 1,8 пъти от нормата може да възникне значима МР, поради изчерпване на компенсаторния резерв на коаптационната линия.

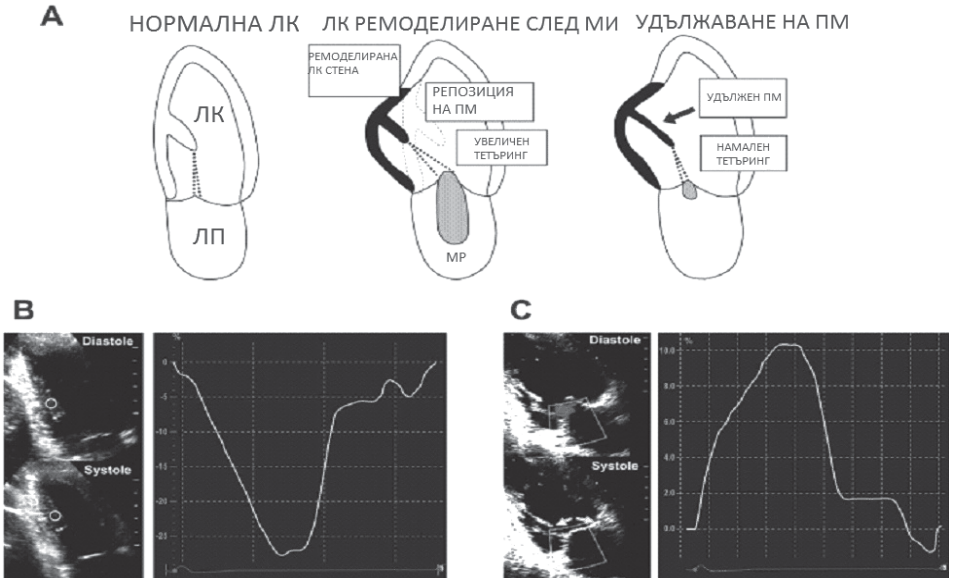
Асинхронното съкращение на ЛК е друг механизъм, водещ до функционална МР. Забавеното активиране на латералния папиларен мускул в комбинация с асинхронна контракция на базата на ЛК са основна причина за МР (фиг. 4). Хемодинамично значимата МР е почти два пъти по-често срещана при пациентите с продължителност на QRS-комплекса > 130 ms [7]. В тези случаи основен метод на лечение е кардиоресинхронизиращата терапия при пациенти с ФИ < 35%.



Фиг. 4. Strain rate криви на латералния (пунктираната линия) и медиалния (плътната горна линия) папиларни мускули при пациент с интервентрикулна диссинхрония и исхемична МР. Наблюдава се забавяне на пиковата скорост на деформация на латералния папиларен мускул като резултат от папиларномускулна асинхрония. (По Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade LE, Gorscan J. A)

Адаптация към исхемичната МР

Исхемичната МР протича с различна тежест. Това се обяснява с различната степен на ремоделиране на ЛК след МИ и с индивидуалните различия в адаптацията на митралните платна, папиларни мускули и хорди. За редуциране на МР клапата реагира чрез увеличаване на общата повърхност на платната и на коаптационната дължина [4, 5]. Адаптационни промени се наблюдават и в папиларните мускули и хорди. За да се намали тетъринг-силата се удължават папиларните мускули и хордите [18, 36] (фиг.5).



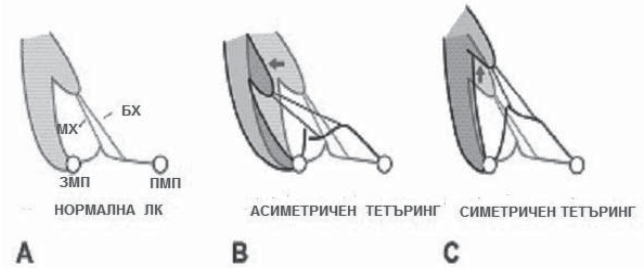
Фиг. 5. A – Папиларномускулното удължаване води до намаляване на тетъринг-силата и редуциране на МР. **B** – Strain rate на нормален папиларен мускул с отрицателна крива. **C** – Strain rate на удължен папиларен мускул с парадоксална положителна крива. (Модификация по Uemura T, Otsuji Y, Nakashiki K, Yoshifuku S, Maki Y, Mizukami N,)

Ехокардиографско изследване при исхемичната МР

Ехокардиографията има важна роля за оценка на исхемичната МР. Чрез нея се прави оценка на слединфарктно ремоделиране на ЛК. Методът заема основно място за определяне степента на тетъринг на митралните платна.

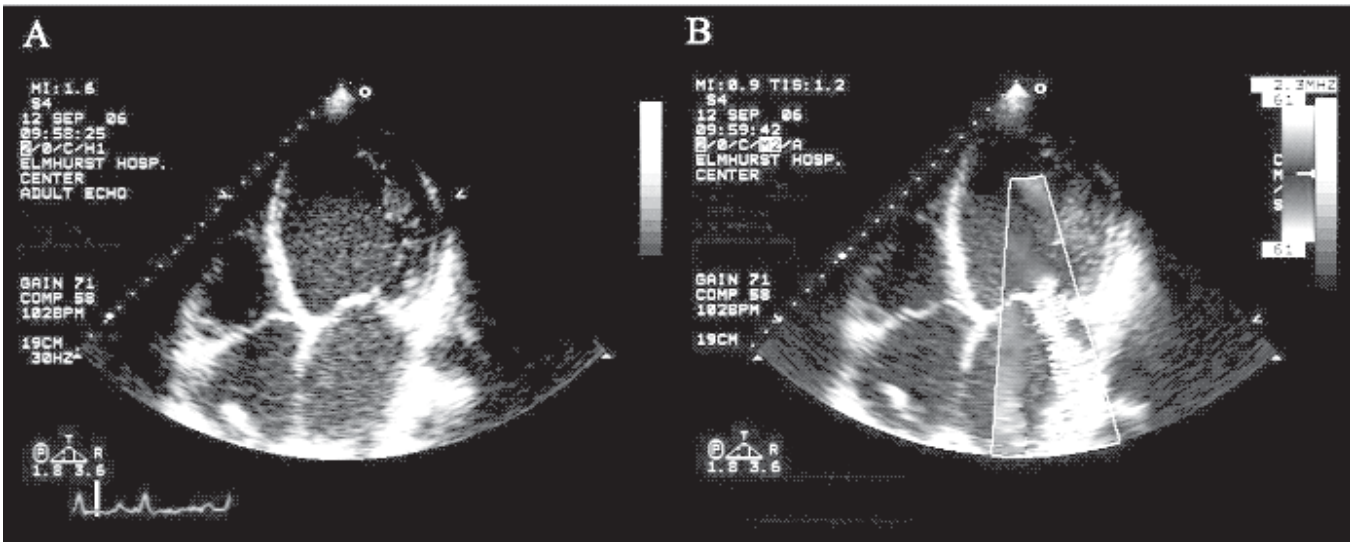
Слединфарктно ЛК ремоделиране. След МИ некротичната миокардна тъкан в засегнатия регион изтънява и се разширява – инфарктна експанзия [29]. ЛК ремоделиране не се наблюдава само в инфарктната зона, а засяга цялата камера. То води до нейната дилатация, като чрез механизма на Франк–Старлинг ЛК частично компенсира работата си на база на изгубените контрактилни елементи [29]. Променят се геометричните взаимоотношения между папиларните мускули и митралната клапа. Крайният резултат е неправилната коаптация на клапните платна. ЛК ремоделиране е най-важният определящ фактор, дали ще се развие исхемична МР.

Тетъринг-модели. Тетърингът представлява ''придърпване" на митралните платна от равнината на клапния анулус по време на систола [1]. Ехокардиографски най-добре се изобразява от апикална четирикухинна позиция. Нормалната коаптация се осъществява от телата на двете митрални платна на нивото на фиброзния пръстен (фиг. 6). При нарушена коаптационна точка се наблюдават два ехокардиографски модела – симетричен и асиметричен тетъринг [2]. Те се определят от тракционната сила на маргиналните и базалните хорди. Маргиналните хорди упражняват своята тракция върху свободната част на предното митрално платно, докато базалните – съответно върху средната. При диспропорционална тетъринг-сила, за сметка на базалните хорди, се образува характерен ехокардиографски образ, наподобяващ коляно. Асиметричният тетъринг (фиг. 7) се характеризира с точката на коаптация над нивото на митралния пръстен, осъществявана от върха на предното митрално платно и предсърдната част на задното митрално платно, образувайки ехографски образ на "псевдопролапс". Това се получава в резултат на по-голяма тетъринг-сила, упражнявана върху задното платно. В този случай регургитациният джет е ексцентричен, насочен към задната стена на лявото предсърдие [1, 2]. При еднаква по сила тракция върху двете митрални платна се наблюдава симетричен тетъринг-модел (фиг. 8). Той се характеризира с точка на коаптация, образувана от свободните краища на двете платната над нивото на анулуса. Регургитациният джет е централен, насочен апикално [1, 2].

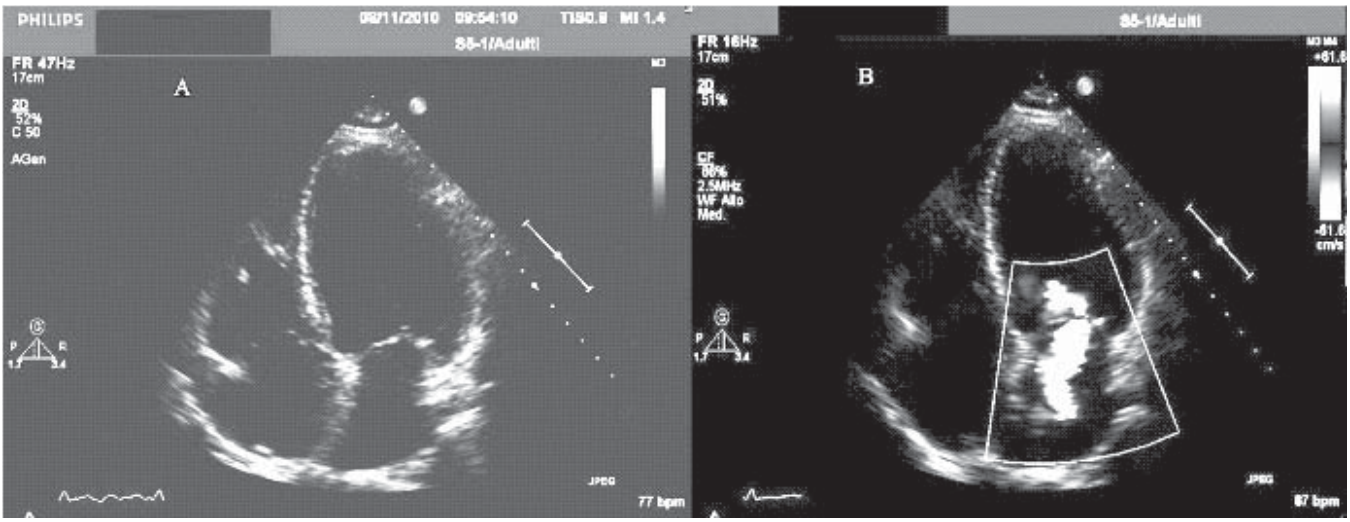


МХ – маргинални хорди, **БХ** – базални хорди, **ПМП** – предно митрално платно, **ЗМП** – задно митрално платно.

Фиг. 6. Тетъринг модели. **А** – нормална коаптация на двете митрални платна. **В** – асиметричен тетъринг. **С** – симетричен тетъринг с точки на коаптация над равнината на митралния клапен анулус. (Модификация по Lee AP, Acker M, Kubo SH, Bolling SG, Park SW, Bruce CJ, et al.)



Фиг. 7. Асиметричен тетъринг-модел в апикален четирикухинен срез с ексцентрично насочен джет. (Адаптация на образите по Dr. Eustachio Agricola)



Фиг. 8. Симетричен тетъринг-модел в апикален четирикухинен срез с централно разположен джет. (Адаптация на образите по Dr. Eustachio Agricola)

Ехокардиографски параметри, определящи степента на митрален клапен тетъринг. За да се определи степента на тетъринг се използват голям брой ехокардиографски параметри (фиг. 9). Чрез тях се получава информация за степента на деформация на платната, а също и дали е необходима хирургична корекция.

• *Височина на тентинг* е вертикалното разстояние между митралния анулус и точката на клапната коаптация [30].

• *Площ на тентинг* – площта заградена между митралните платна и клапния анулус [30].

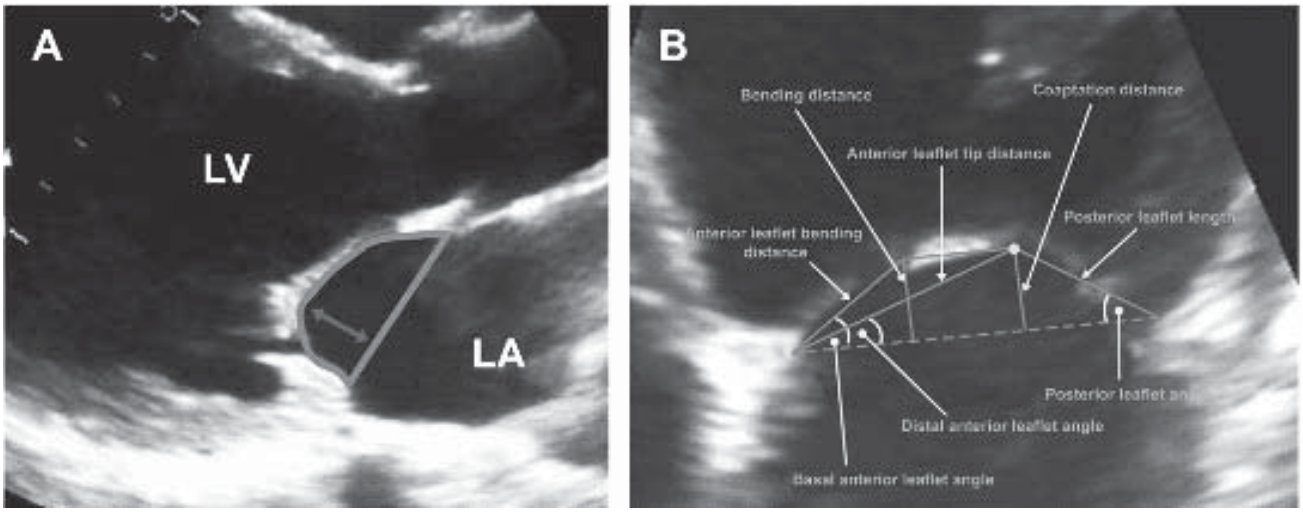
• *Ъгли на митралните платна* – от ехокардиографска гледна точка значение имат:

– Ъгълът между митралния анулус и задното митрално платно (posterior leaflet angle). Отразява движението на цялата част на платното, като колкото по-голям е този ъгъл, толкова в по-голяма степен е увредено систолното движение на задното митрално платно.

– Ъгълът между митралния анулус и вгъващата се част на предното митрално платно (basal anterior leaflet angle). Отразява систолното движение само на базалната част на платното.

– Ъгълът между митралния анулус и точката на коаптация (distal anterior leaflet angle). Този параметър определя систолното движението на цялото митрално платно, като колкото е по-голям, толкова по-ограничено е движението му.

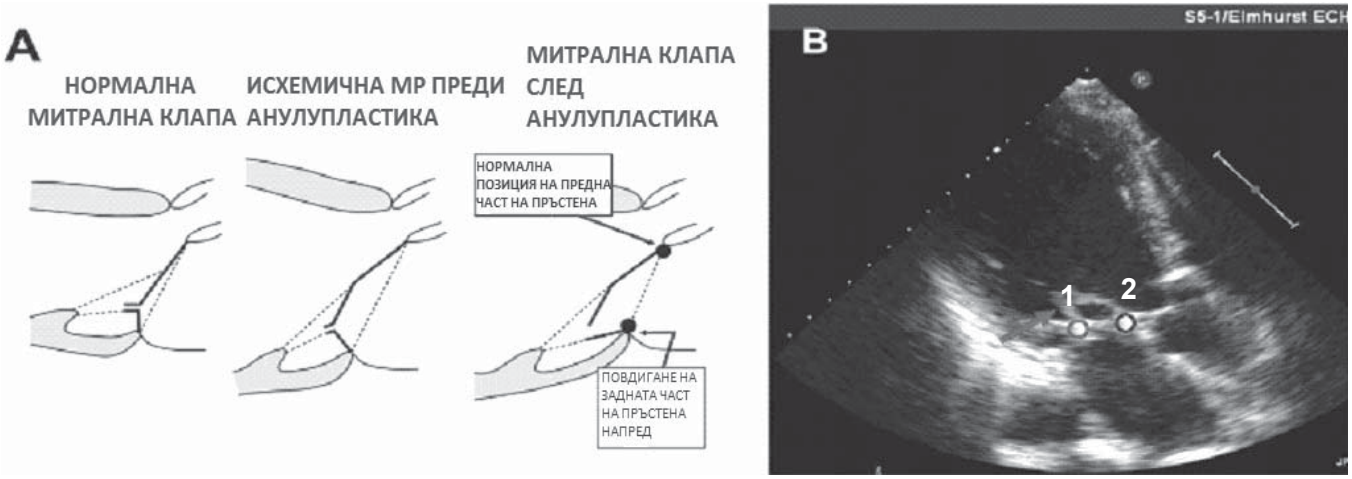
Първите два параметъра – височина и площ на тентинга, отразяват глобалната тетъринг-сила, действаща на митралната клапа. Информация за регионалния тетъринг се получава от ъглите на митралната клапа.



Фиг. 9. А – Площ на тентинг и височина на тентинг, определени в парастернална позиция по дълга ос. **В** – Апикална позиция четирикухинен срез, демонстриращ ъглите на митралните платна. (По Ciarka A, Braun J, Delgado V, Versteegh M, Boersma E, Klautz R, et al.)

Хирургично лечение на исхемичната МР

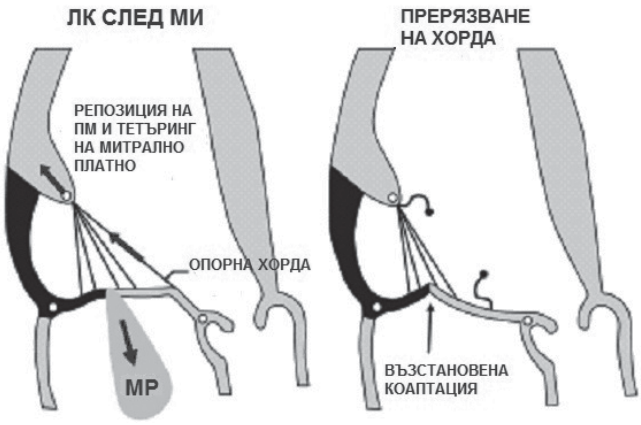
За лечението на исхемичната МР се използват голям брой хирургични интервенции. Навременната коронарна реваскуларизация и митралната анулопластика са от първостепенно значение. Недостатък на анулопластиката е, че променя нормалният механизъм на затваряне на клапата [8]. Методът използва повдигане на задната част на анулуса, като по този начин се увеличава разстоянието между върха на папилрните мускули и задната част на пръстена. Тетъринг-силата, действаща на задното митрално платно, се увеличава. Затварянето на митралната клапа става процес, зависим от функцията на предното митрално платно, което трябва да обхване по-голяма част от анулуса [19, 39] (фиг. 10).



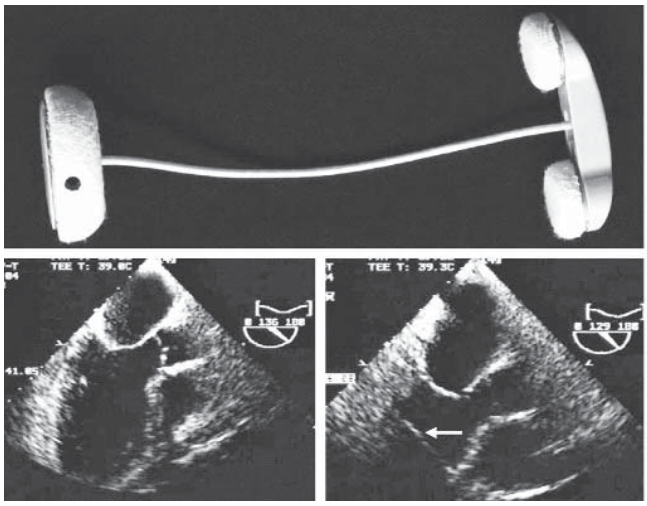
Фиг. 10. A – показва повдигането на задната част на анулуса напред. **B** – апикален трикухинен срез, изобразяващ предната (кръгче 2) и задната (кръгче 1) части на митралния пръстен. Стрелката показва тетъринга на задното митрално платно. (Модификация по Kuwahara E, Otsuji Y, Igiuro Y, Ueno T, Zhu F, Mizukami N, et al.)

Възстановяването на предно-задния диаметър на митралния пръстен чрез рестриктивна анулопластика се оказва недостатъчна процедура за намаляване степента на МР. Необходимо е извършването на допълнителна интервенция, която да редуцира тетъринг-силата. Това се постига чрез прерязване на хордите на предното митрално платно (базалните), тъй като те са по-дебели и по-дълги [21]. По този начин се увеличава площта на коаптация на предното платно. (фиг. 11). Прерязването на хордите *може да доведе до влошаване* на ЛК функция, тъй като те представляват анатомична връзка между миокарда (папиларните мускули) и клапният пръстен. По време на камерна систола хордите остават под напрежение, което се дължи на ретракцията на папиларните мускули. След прерязването им, загубата на това напрежение води до отпускане на мускулите с прилежащата им ЛК стена, резултирайки в ремоделиране на ЛК и влошаване на нейната функция.

Друг подход за лечение на исхемичната МР се състои в репозиция на папиларните мускули. Тяхното преместване по-близо до равнината на митралния клапен пръстен води до редуциране на напрежението в хордите и до увеличаване на коаптационната дължина. Това се постига чрез процедури известни като “papillary muscles sling” [16] и “infarct plication” [24]. Друг подход е поставянето на “Coapsys device”, представляващ две пластини, поставящи се епикардиално, свързани по-между си чрез хорда, простираща се в кухината на ЛК. Това води до редуциране на предно-задния диаметър на камерата, на ъгъла на митралния клапен пръстен и като цяло до папиларно-мускулната дисфункция [11] (фиг. 12).



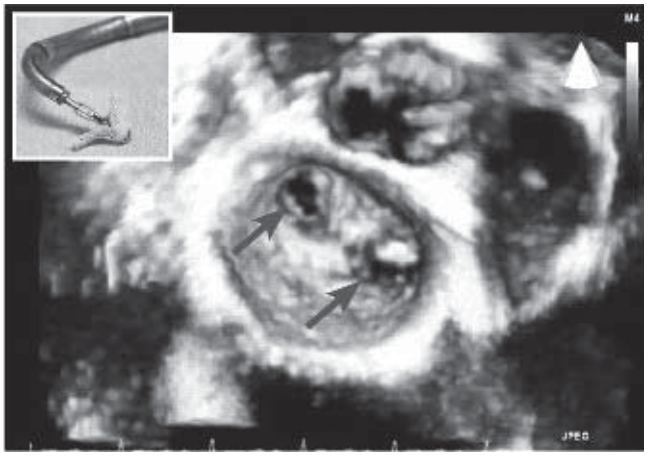
Фиг. 11. Прерязването на хордите води до възстановяване на коаптацията на платната чрез редуциране на тетъринг-силата. (Модификация по Messas E, Guerrero JL, Handschumacher MD, Conrad C, Chow CM, Sullivan S, et al.)



Фиг. 12. Coapsys device. Ехокардиографски изображения преди (вляво) и след (вдясно) импланиране на устройството. Наблюдава се намаляване на предно-задния диаметър на ЛК. (По Mishra YK, Mittal S, Jaguri P, Trehan N.)

Независимо от напредъка в хирургичното лечение на исхемичната МР, рецидивите на значителна инсуфициенция след анулопластика продължават да са проблем, с честота около 30% [27]. Създаването на нови модели на клапни пръстени и въвеждането на иновативни подклапни интервенции води до намаляването на тази честота [6, 37]. Механизмът на следоперативната МР е ЛК дилатация, вследствие на напреднало ремоделиране. Появата дори и на малка следоперативна МР може има неблагоприятно хемодинамично влияние, тъй като се явява причина и следствие от ЛК ремоделиране [15]. По този начин се образува порочен кръг, водещ до ЛК дилатация. Хирургичното отстраняване на исхемичната МР спира прогресията на нежеланото ремоделиране. Редица ехокардиографски предиктори се използват за оценка на риска от появата на постоперативна МР [22, 25]. Сред тях са височина на тентинга > 1.0 cm и площ на тентинга > 2.5 cm². Те имат висока специфичност, но относително ниска чувствителност за предсказване на следоперативна МР [25]. Високо специфични и чувствителни са ъгъл между митралния анулус и задното митрално платно > 45° и ъгъл между митралния анулус и точката на коаптация > 25° [22]. Постоперативната МР се наблюдава по-често при пациенти със симетричен тетъринг-модел в сравнение с тези с асиметричен. По този начин се определят високорисковите пациенти, при които са необходими допълнителни хирургични интервенции.

За лечението на исхемичната МР се използват и голям брой перкутанни интервенции. Една от тях е поставянето на митрален клипс (MitraClip), който свързва A2-P2 и образува два отвора на митралната клапа [26] (фиг. 13). Независимо от редуцирането на ефективния митрален отвор, хемодинамично значима митралана стеноза не се наблюдава [12].



Фиг. 13. Триразмерно ехокардиографско изобразяване на митралната клапа след поставането на MitraClip. Стрелките показват двата отвора на клапата. (По Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hemiller J, Smalling R, et al.)

Друг инвазивен подход е перкутаната анулопластика, която се осъществява през коронарния синус. Целта е да се намали предно-задният диаметър на пръстена. Възможността за използване на тази методика се определя от коронарната анатомия. При част от пациентите процедурата е технически невъзможна, тъй като коронарният синус преминава над циркумфлексната артерия, при което може да се компрометира нейния кръвоток [32, 34].

При пациенти с асинхронно съкращение на ЛК, широк QRS-комплекс (> 120 ms, в оптималния вариант в синусов ритъм) и ниска фракция на изтласкване (ФИ < 35%), избор за лечение остава кардиоресинхронизиращата терапия (CRT). Чрез този метод се възстановява синхронното съкращение на папиларните мускули, като се подобрява и клапната коаптация [31, 35].

Заключение

Исхемчната МР е комплексно заболяване на ЛК, за което ехокардиографската диагностика има основно значение. Изучаването на точните механизми ще доведе до разработването на нови методи за лечение и ще подобри прогнозата на пациентите. При пациентите с лимитиращи качеството на живот симптоми, независимо от провежданата оптимална медикаментозна терапия, трябва да се обсъди оперативен подход или CRT, при показания. Ръководните линии (Guidelines) не уточняват дали клапното протезиране или анулопластиката са метод на избор и каква оперативна техника да се предпочете. Резултатите от последното проучване показват, че разлика в двата подхода практически не се установява.

Не е декларираи конфликт на интереси

Библиография

1. Agricola, E., M. Oppizzi, F. Maisano et al. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. – Eur. J. Echocardiogr., **5**, 2004, 326-334.

2. Agricola, E., M. Oppizzi, M. Pisani et al. Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification. – Eur. J. Echocardiogr., **9**, 2008, 207-221.

3. Bursi, F., M. Enriquez-Sorano, V. T. Nkomo et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. – Circulation, **111**, 2005, 295-301.

4. Chaput, M., M. D. Handschumacher, L. Guerrero et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: prospective changes in a model of ischemic mitral regurgitation. – Circulation, **120**, 2009, (suppl. I), 99-103.

5. Chaput, M., M. D. Hanschumacher, F. Turnoux et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling – occurrence and frequency in patients with functional mitral regurgitation. – Circulation, **118**, 2008, 845-852.

6. Daimon, M., S. Fukuda, D. H. Adams et al. Mitral valve repair with Carpentier-McCarthy – Adams IMR ETlogix annuloplasty ring for ischemic mitral regurgitation. – Circulation, **114**, 2006, (suppl. I), 588-593.

7. Erlebacher, J. A. et S, Barbarash. Intraventricular conduction delay and functional mitral regurgitation. – Am. J. Cardiol., **88**, 2001, 83-86.

8. Green, G. R., P. Dagum, J. R. Glassson et al. Restricted posterior leaflet motion after mitral ring annuloplasty. – Ann. Thorac. Surg., **68**, 1999, 2100-2106.

9. Grewal, J., R. Suri, S. Mankad et al. Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real time 3-dimensional echocardiography. – Circulation, **121**, 2010, 1423-1431.

10. Grigioni, F., M. Enriquez-Sorano, K. J. Zehr et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term implications and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. – Circulation, **130**, 2001, 1759-1764.

11. Grossi, E. A., Y. J. Woo, C. F. Schwartz et al. Comparison of Coapsys annuloplasty and internal reduction mitral annuloplasty in the randomized treatment of functional mitral regurgitation: impact on the left ventricle. – J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **131**, 2006, 1095-1098.

12. Herrmann, H. C., S. Rohatgi, H. S. Wasserman et al. Mitralvalvehemodynamiceffectsofpercutaneousedge-to-edgere-pair with the MitraClip device for mitral regurgitation. – Catheter Cardiovasc. Interv., **68**, 2006, 821-828.

13. He, S., A. A. Fontaine, E. Schwammenthal et al. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force in vitro studies. – Circulation, **96**, 1997, 1826-1834.

14. Hung, J.,Y. Otsuji, M. D. Handschumacher et al. Mechanism of dynamic regurgitant orifice variation in functional mitral regurgitation: physiologic insights from the proximal flow convergence technique. – J. Am. Coll Cardiol., **33**, 1999, 538-545.

15. Hung, J., L. Papakostas, S. A. Tahta et al. Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target. – Circulation, **110**, 2003, (suppl) II85-II190.

16. Hvass, U. et T. Joudinand. The papillary muscle sling for ischemic mitral regurgitation. – J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **139**, 2010, 418-423.

17. Itoh, A., D. B. Ennis, W. Bothe et al. Mitral annular hinge motion contribution to changes in mitral septal-lateral dimension and area. – J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **138**, 2009, 1090-1099.

18. Kang, S., E. Y. Lee, J. Song et al. Assessment of papillary muscle function in patients with inferior myocardial infarction using Doppler tissue imaging. – J. Am. Soc. Echocardiogr., **18**, 2005, 815-20.

19. Kuwahara, E.,Y. Otsuji, Y. Igiuro et al. Mechanism of recurrent/persistent ischemic/functional mitral regurgitation in the chronic phase after surgical annuloplasty: importance of augmented posterior leaflet tethering. – Circulation, **115**, 2006, (suppl):I-529-34.

20. Kwan, J., T. Shiota, D. A. Agler et al. Geometric differences of the mitral apparatus between ischemic and dilated cardiomyopathy with significant mitral regurgitation. – Circulation, **107**, 2003, 1135-1140.

21. Lam, J. H. C., N. Ranganathan, E. D. Wigle, et al. Morphology of the human heart valve I. chordae tendineae: a new classification. – Circulation, **41**, 1970, 449-458.

22. Lee, A. P., M. Acker, S. H. Kubo et al. Mechanisms of recurrent functional mitral regurgitation after mitral valve repair in nonischemic dilated cardiomyopathy: importance of distal anterior leaflet tethering. – Ciulation, **119**, 2009, 2606-2614.

23. Levine, R. A., M. D. Handschumacher, A. J. Sanfilippo et al. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. – Circulation, **80**, 1989, 589-598.

24. Liel-Cohen, N., J. L. Guerrrero, Y. Otsuji et al. Design of a new surgical approach for ventricular remodeling to relieve ischemic mitral regurgitation: insights from 3-dimensional echocardiography. – Circulation, **101**, 2000, 2756-2763.

25. Magne, J., P. Pibarot, F. Dagenais et al. Preoperative posterior leaflet angle accurately predicts outcome after restrictive valve annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. – Circulation, **115**, 2007, 782-791.

26. Maisano, F., L. Torracca, M. Oppizzi et al. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. – Eur. J. Cardiothorac. Surg., **13**, 1998, 240-245.

27. McGee, E. C., A. M. Gillinov, E. H. Blackstone et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. – J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **128**, 2004, 916-924.

28. Pai, R. G., P. Varadarajan et M. Tanimoto. Effect of atrial fibrillation on the dynamics of mitral annular area. – J. Heart Valve Dis., **12**, 2003, 31-37.

29. Pfeffer, M. A. et E. Braunwald. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical applications. – Circulation, **81**, 1990, 1161-1172.

30. Pierard, L. A. et P. Lancellotti. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. – N. Engl. J. Med., **351**, 2004, 1627-1634.

31. Porciani, M. C., R. Macioce, G. Demarchi et al. Effects of cardiacresynchronizationtherapyon the mechanismsunderlying functional mitral regurgitation in congestive heart failure. – Eur. J. Echocardiogr., **7**, 2006, 31-39.

32. Sack, S., P. Kahlert, L. Bilodeau et al. Percutaneous transvenous mitral annuloplasty: initial human experience with anovel coronary sinus implant device. – Circ. Cardiovasc. Interv., **2**, 2009, 277-284.

33. Salgo, I. S., J. H. Gorman, R. C. Gorman et al. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress. – Circulation, 106, 2002, 711-717.

34. Siminiak, T., U. C. Hoppe, J. Schofer et al. Effectiveness and safety of percutaneous coronary sinus-based mitral valve repair in patients with dilated cardiomyopathy (from the AMA-DEUS trial). – Am. J. Cardiol., **104**, 2009, 565-570.

35. S o l i s , J., D. McCarty, R. A. Levine et al. Mechanism of decrease in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: optimization of the force-balance relationship. – Circ. Cardiovasc. Imaging, **2**, 2009, 444-450.

36. U e m u r a , T., Y. Otsuji, K. Nakashiki et al. Papillary muscle dysfunction attenuates ischemic mitral regurgitation in patients with localized basal inferior left ventricular remodeling: insights from tissue Doppler strain imaging. – J. Am. Coll Cardiol., **46**, 2005, 113-119.

37. V o t t a , E., F. Maisano, S. F. Bolling et al. The Geoform disease-specific annuloplasty system: a finite element study. – Ann. Thorac. Surg., **84**, 2007, 92-102.

38. W a t a n a b e , N., Y. Ogasawara, Y. Yamaura et al. Geometric differences of the mitral valve tenting between anterior and inferior myocardial infarction with significant ischemic mitral regurgitation. quantitation by a novel software system with transthoracic real-time three-dimensional echocardiography. – J. Am. Soc. Echocardiogr., **19**, 2006, 71-75.

39. Z h u , F., Y. Otsuji, G. Yotsumoto et al. Mechanism of persistent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: importance of augmented posterior mitral leaflet tethering. – Circulation, **112**, 2005, (suppl):I 396-401.

40. A c k e r , M., M. Parides, L. Perrault et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. – N. Engl. J. Med., **370**, 2014, 23-32.

41. T h e Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). – Eur. Heart J., **33**, 2012, 2451-2496.

ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ
Българска кардиология
том XX, 2014, № 3

ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА В ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ПОДХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ, ЛЕКУВАНИ С АНТАГОНИСТИ НА ВИТАМИН К ЧАСТ I – ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО И ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ДАННИ

А. Постаджиян[1], Р. Кофинов[2] и Ст. Димитров[3]

[1]Клиника по кардиология, УМБАЛ „Света Анна" – София, България, [2]Boehringer Ingelheim – клон България, бивш медицински директор, [3]Медицински отдел, Boehringer Ingelheim – клон България

CHALLENGES IN THE THERAPEUTIC APPROACH IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION TREATED WITH VITAMIN K ANTAGONISTS. PART I – STUDY DESIGN AND EPIDEMIOLOGY

A. Postadzhiyan[1], R. Kofinov[2] and Stamen Dimitrov[3]

[1]Department of Cardiology, University Hospital "St. Ana" – Sofia, Bulgaria; [2]Boehringer Ingelheim RCV GmbH and Co KG – Bulgarian Branch, former Medical Department, [3]Medical Department, Boehringer Ingelheim RCV GmbH and Co KG – Bulgarian Branch

Резюме:

Въведение. Предсърдното мъждене е най-честата сърдечна аритмия в общата популация, наличието му е свързано е с 5 пъти по-висок риск от инсулт и е причина за почти 1/3 от всички инсулти. Приложението на витамин К-антагонисти (ВКА) понастоящем е една от двете одобрени стратегии за перорална антикоагулация при тази група пациенти. Постигането на прицелните стойности на INR 2-3 в хода на терапията с ВКА изисква индивидуално адаптиране на дозата на медикамента, като при различните пациенти е необходимо различно по степен усилие за поддържане на антикоагулационния статус в желаните граници. **Методи и цел на проучването.** Проведено е неинтервенционално, срезово, многоцентрово проучване при амбулаторни пациенти с неклапно предсърдно мъждене, лекувани с ВКА, съгласно разрешените показания за употреба и местната медицинска практика за период > 12 месеца. Общо 1218 пациенти от 147 медицински практики са включени от 244 изследователи – специалисти кардиолози, в периода февруари–юни 2012. Всяка клинична практика е трябвало да включи пет последователни пациенти, отговарящи на включващите критерии, и да документира показатели, които могат да повлияят върху оптималния терапевтичен подход и представляват предизвикателство в антикоагулантното лечение на пациентите с ПМ, в специално създаден за нуждите на проучването въпросник. Основната цел на изследването е да се съберат достатъчно количество данни, които ще дадат възможност за оценка на предизвикателствата, свързани с приложението на ВКА при пациенти с ПМ в България. **Резултати.** Съобразно включващите критерии (неклапно предсърдно мъждене и един съпътстващ рисков фактор) и индикации за провеждана в рамките на последната година антикоагулантна терапия с ВКА, мнозинството от включените пациенти са с перманентно предсърдно мъждене (78%), като случаите на пароксизмално или персистиращо ПМ са по-редки, в рамките на до 10%. Анализът на резултатите по отношение на съпътстваща патология разкрива голяма честота на коморбидност сред изследваната група пациенти. Съгласно изследователите рискът от мозъчен инсулт/системен емболизъм е оценен като висок при 64% от пациентите, като 98% от включените в прочването кардиолози използват препоръчваните от ръководните правила рискови скали CHADS2 и CHADS2VASC. По подобен начин рискът от кървене е определен като висок при 43%, като HASBLEED е използвана като скала при 92%. Независимо от наличните рискови скали, тяхната употреба и провежданата терапия с ВКА, един на всеки 5 пациенти е претърпял емболичен инцидент в хода на терапията (n = 247), главно исхемичен мозъчен инсулт 45%, ПНМК 46% и системен емболизъм 15%. Около 15% от пациентите са претърпели епизод на кървене в хода на терапията с ВКА при 6 пъти годишно среден брой на проведени INR тестове в хода на лечението с ВКА за 12 месечен период. Резултатите от проучването демонстират, че най-рядко INR контрол се провежда при по-възрастните пациенти над 75 год. и особено над 80 год., където преобладава изследването 1-2 пъти и респективно 3-4 пъти годишно. В по-голяма част от случаите коригирането на дозировката на ВКА се налага 3 до 4 пъти годишно, като най-големия дял на некоригирана дозировка е при най-възрастните пациенти – над 80-годишна възраст. **Заключение.** Резултат от настоящото проучване е очертаването на някои ограничения в дългосрочната употреба на ВКА при пациентите с неклапно ПМ, нуждаещи се от продължителна антикоагулантна терапия. Като водещи проблеми се открояват нужда от честа промяна на дозировката при пациенти на възраст под 70 год., нередовен INR контрол и лошо съдействие от страна на пациента,

характерни за по-напредналата възраст (> 80 год.), висока честота на лекарствени и други взаимодействия в хода на терапията. Наблюдаваната висока честота на исхемични и хеморагични усложнения по време на провежданото лечение явно демонстрира ограниченията на лекуващите специалисти в поддържането на INR контрол в терапевтичен прозорец

Ключови думи: предсърдно мъждене, рискови скали, витамин К антагонисти, антикоагуланти

Адрес за кореспонденция: Доц. д-р А. Постаджиян, Клиника по кардиология, УМБАЛ "Св. Анна", ул. "Д. Моллов" № 1, 1709 София

Summary: **Introduction.** Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia in the general population, which is associated to a five-fold increase in stroke risk and is responsible for almost 1/3 of all strokes. At present, vitamin K antagonists (VKAs) are one of the two approved strategies for oral anticoagulation in these patients. The targeted level of INR (2.0 to 3.0) in the course of treatment requires individual drug dosage adjustment, as different patients require different degrees of effort to keep anticoagulation within target range. **Study Methodology and Objective.** A non-interventional, cross-sectional, multicenter study was conducted, which included outpatients with non-valvular AF who were treated with VKAs for more than 12 months under approved indications for use and regional medical practice. Patients visited local medical practices regularly (for follow-up visits and INR monitoring). A total of 1218 patients from 147 medical practices were included and 244 research-specialists cardiologists participated in the period between February 2012 and June 2012. Every clinical practice had to include five consecutive patients who met inclusion criteria and to document factors that might influence optimal therapeutic approach and represent a challenge to anticoagulation therapy in patients with AF; they were assessed using a questionnaire, specifically designed for the study. The primary objective of the study is to collect a sufficient amount of data to assess the challenges associated with VKA administration in AF patients in Bulgaria. **Results.** According to the inclusion criteria (non-valvular AF and one concomitant risk factor), and indications for use of anticoagulation treatment with VKAs for the last year, the majority of enrolled patients had permanent AF (78%) with lower prevalence of paroxysmal and persistent AF, within 10%. Analysis of the results in terms of concomitant pathology revealed a high prevalence of comorbidities among the studied patients. According to the investigators the risk of brain stroke/systemic embolism was assessed as high in 64% of patients, 98% of the enrolled cardiologists use the recommended by the guidelines risk scores CHADS and CHADSVasc. Similarly the risk of bleeding was assessed as high in 43% with HASBLED being the preferred risk score in 92%. Regardless of the available risk assessment scoring systems, their use and ongoing treatment with VKAs, one out of every 5 patients suffered an embolic event during the course of therapy (n = 247), mainly ischemic stroke 45%, TIA 46% and systemic embolism 15%. Approximately 15% of the patients experienced a bleeding event during treatment with VKAs, with an average of 6 INR tests per year performed during the VKA treatment for a 12-month period. The most infrequent INR monitoring was noted in patients over 75 years (1-2 times per year) and over 80 years (3-4 times per year). In most cases, VKA dosage adjustment was required 3 to 4 times per year with the largest portion of non-adjusted dosages in the oldest patients, those over 80 years old. **Conclusion.** An outcome of this study was to outline some of the characteristics in long-term use of VKAs in patients with non-valvular AF who require long-term anticoagulation therapy. The main challenges that stand out are the need for frequent dosage adjustment in patients under 70 years of age; inconsistent INR monitoring and poor patient compliance, specific for the elderly, over 80 years of age; high rate of drug-drug and other interactions during therapy. The high incidence of ischemic and hemorrhagic complications observed during therapy clearly demonstrates the limitations of the physicians in the maintenance of INR control within therapeutic range.

Key words: atrial fibrillation, risk assessment scoring system, vitamin K antagonists, anticoagulants

Address for correspondence: Assoc. Prof. A. Postadzhiyan, MD, PhD, Department of Cardiology, University Hospital “St. Ana”, 1 D. Mollov st. Bg – 1709 Sofia

Въведение

Предсърдното мъждене е най-честата сърдечна аритмия в общата популация, като прогнозните данни са, че честотата на това ритъмно нарушение ще се удвои до 2050 г. [1]. Това се дължи както на широкото разпространение на рисковите фактори за развитие на заболяването, така и на нарастващия брой пациенти с хронични сърдечно-съдови заболявания и общото застаряване на населението [1-3]. По данни от проведени епидемиологични проучвания се смята, че на възраст над 40 години един на всеки четирима пациенти ще развие ПМ, при липса на съпътстваща сърдечна недостатъчност или миокарден инфаркт честотата също не е пренебрежима и достига до 16% [4-5]. Наличието на предсърд-

но мъждене е важен рисков фактор за формиране на тромби в лявото предсърдие и за възникване на инсулт и системен емболизъм. Предсърдното мъждене е свързано с 5 пъти по-висок риск от инсулт и е причина за почти 1/3 от всички инсулти. Особено важно е, че рискът от инсулт е независим от типа на ПМ (пароксизмално, персистиращо или постоянно) [6, 7]. Наличието на предсърдно мъждене не само увеличава заболяемостта и смъртността, дължащи се на инсулт и тромбемболизъм, но и влошава прогнозата на всички съпътстващи сърдечно-съдови заболявания – артериална хипертония, коронарна болест и хронична сърдечна недостатъчност. Всичко посочено доказва значимостта на проблема за общественото здравеопазване и финансиращите институции в световен мащаб [7, 8].

Националните и международните медицински дружества са определили ясни насоки за първична и вторична профилактика на инсултите и системния емболизъм при пациенти с ПМ. Препоръчваният подход включва определяне на риска от исхемични и хеморагични усложнения при конкретния пациент и избор на индивидуализирана терапевтична стратегия въз основа на оценка на риска. Настоящите методични ръководства на Европейското дружество по кардиология (2012 г.) разшириха препоръките за перорална антикоагулация при ПМ, включвайки още по-голяма популация пациенти, дори тези с относително малък брой рискови фактори за инсулт [8].

Приложението на ВКА днес е една от двете одобрени стратегии за перорална антикоагулация при тази група пациенти. Тяхната ефективност за профилактика на инсултите при ПМ е общопризната като честотата на исхемичните мозъчносъдови инциденти намалява с около 2/3 при условие, че INR се поддържа в прицелните стойности 2-3 [9]. Главна особеност на ВКА е необходимостта от индивидуализиране на лечението. Постигането на прицелните стойности на INR 2-3 изисква индивидуално адаптиране на дозата на медикамента, която може да варира значимо, като при различните пациенти е необходимо различно по степен усилие за поддържане на антикоагулационния статус в желаните граници.

Различни фактори от страна на пациентите, като хранителен режим, придружаващо медикаментозно лечение, съпътстващи заболявания, начин на живот, повлияват значимо ефективността от лечението с ВКА до степен, която почти няма аналог сред другите медикаменти.

От страна на лекаря са налице различия в приложението на ВКА, тясно свързани с личния опит с този клас медикаменти. Основният въпрос тук е дали е възможно да се прилага ВКА при всеки един пациент с ПМ и показания за антикоагулантно лечение, след като се отчетат фактори като възможност за мониториране на INR и къмплайънс към лечението. Тъй като до скоро липсваше сходна по ефективност алтернативна терапия, свързаните с лечението с ВКА рискове и предизвикателства често се подценяваха или обратно надценяваха от лекарите и пациентите и това накланяше везните към започване или не на лечение с ВКА.

Понастоящем данните за предизвикателствата, свързани с лечението с ВКА при пациентите с ПМ, са крайно недостатъчни, тъй като липсата на алтернативно лечение възпираше в голяма степен събирането на данни по този въпрос.

Дизайн на проучването

Проведено е неинтервенционално, срезово, многоцентрово проучване при амбулаторни пациенти с неклапно предсърдно мъждене, лекувани с ВКА, съгласно разрешените показания за употреба и местната медицинска практика за период над 12 месеца, посещаващи редовно съответната практика (за прегледи или контрол на INR). Общо 1218 пациенти от 147 медицински практики са включени от 244 изследователи – специалисти кардиолози, в периода февруари-юни 2012. Всяка клинична практика е трябвало да включи пет последователни пациенти, които отговарят на включващите критерии, и да документира показатели, които могат да окажат влияние върху оптималния терапевтичен подход и представляват предизвикателство в антикоагулантното лечение на пациентите с ПМ, в специално създаден за нуждите на проучването въпросник. Не са използвани допълнителни диагностични и проследяващи процедури, освен обичайно провежданите, а за анализ на събраните данни са приложени епидемиологични методи.

Пациентска популация

Включващи критерии:

Мъже и жени на възраст ≥ 18 год. с диагностицирано неклапно предсърдно мъждене, лекувани с ВКА поне 1 година и наличие на поне 1 рисков фактор:

– преживян инсулт, ПНМК и/или системен емболизъм;

– левокамерна фракция на изтласкване < 40%;

– симптоматична сърдечна недостатъчност ≥ II клас по класификацията на Нюйоркската сърдечна асоциация (NYHA);

– възраст ≥ 75 год.;

– възраст ≥ 65 год. и поне едно от следните заболявания: захарен диабет, коронарна артериална болест, артериална хипертония.

Изключващи критерии:

Съобразно поставената цел в проучването не са включени пациенти, които не провеждат антикоагулантна терапия с ВКА за период от 12 месеца. Допълнителни изключващи критерии са съобразени с посочените в кратката характеристика на продукта (за България – аценокумарол).

Изследователски центрове и събиране на данни

Центровете са избрани от кардиологични практики от доболничната и болничната помощ, като са съблюдавани принципите за национална представителност на проучването. Пациентите, подходящи за проучването, са определяни при рутинна визита, в рамките на която (в същия ден) е направена цялостна преценка за включване в проучването и са попълвани въпросници, с изключение на прегледа на събраната медицинска документация.

Данните са събирани от участващите кардиолози, като са отчетени типът и давността на предсърдното мъждене, демографската характеристика, рисковите фактори, съпътстващата медицинска история, симптоми и провеждана терапия. Взети са достатъчно мерки за защита на личните данни чрез въвеждането на уникален идентификационен номер на всяка практика. Всички изследвания и оценки на пациентите са правени в съответствие с рутинната клинична практика, като не са осъществявани никакви допълнителни процедури или измервания за целите на проучването.

Цел на проучването

Първична крайна цел

Да се съберат достатъчно количество данни, които ще дадат възможност за оценка на предизвикателствата, свързани с приложението на ВКА при пациенти с ПМ в България.

Вторични крайни цели

Вторичните цели на проучването включват оценка на типовете предсърдно мъждене при пациенти, провеждащи антикоагулантна терапия, наличните съпътстващи заболявания, оценка на риска от инсулт и хеморагични усложнения, съобразно актуализираните ръководни правила за поведение при ПМ, възможности за мониториране на INR в клиничната практика, фактори от страна на пациента, повлияващи стабилния контрол на INR, честота на инсултите, ПНМК и кървене при лечение с витамин К-антагонисти и нужда от коригиране на дозата ВКА годишно – общо и съобразно типа практика и опита на наблюдаващите кардиолози.

Статистика

Всички данни са анализирани от външен биостатистик, с помощта на статистически софтуерен пакет, включващ SPSS, версия 13.0. Поради неинтервенционалния характер на проучването е правен описателен анализ по отношение на променливите. Параметрите са представени в обобщен вид или като честотни таблици.

Анализът е осъществен с помощта на описателни епидемиологични методи. Предоставените доверителни интервали (confidence intervals – CI) и p-стойности са с описателен характер.

Резултати

Проучването е проведено от практикуващи кардиолози в България (n = 244), отношение мъже/жени 39/61% и средна продължителност на практиката 23 години. Включените специалисти са равномерно разпределени по тип практика – доболнична помощ (63%), частна практика (45%) и болнично заведение (39%), като 87% от лекарите практикуват в голям град и 13% в по-малко населено място.

Отчитаме равномерно разпределение на изследваните пациенти по възраст с медиана 70 години, съотношение мъже:жени 52/48%. Най-честата форма на ПМ сред включените пациенти е перманентното ПМ при 78%, като случаите на пароксизмално или персистиращо ПМ, налагащи антикоагулантна терапия и включени в изследваната група болни, са по-редки – по 10%. При 2% от случаите пациентите са индикирани за антикоагулантна терапия след първи епизод на предсърдно мъждене. Анализът на данните по тип предсърдно мъждене съобразно пола и възрастта на участниците не показва отклонение от основните данни, а именно предобладаване на случаите с перманентно ПМ. Независимо от това отчитаме по-висока честота на пароксизмално или персистиращо ПМ сред жените и във възрастовата група до 70-год., като след тази възраст повечето от пациентите са с перманентно предсърдно мъждене. Липсват съществени различия и при отчитане на вида лекарска практика (частна, доболнична или болнична) и нейната локализация (малък/голям град).

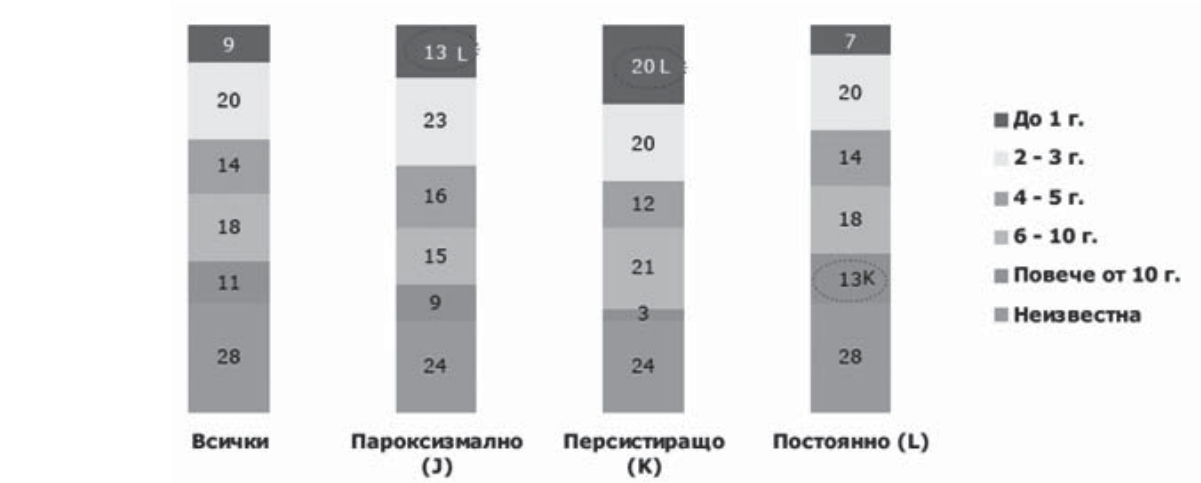
При почти половината от включените пациенти давността на ПМ е до 5 години от диагностицирането му, като очаквано сред пациентите с пароксизмално или персистиращо ПМ преобладава пропорцията пациенти с давност до една и между 2-3 години от диагностицирането на ритъмното заболяване (фиг. 1).

Съобразно вида на изследваната група пациенти преобладава употребата на медикаменти за контрол на сърдечната честота (79%), като логично при пароксизмалното или персистиращото ПМ е по-честа употребата на медикаментозно или електрокардиоверзио с последваща продължителна антиаритмична терапия – самостоятелно или в комбинация с медикаменти за контрол на сърдечната честота. Интересен е резултатът, показващ относително високата употреба на продължителна антиаритмична терапия при пациентите с перманентно ПМ – практика, която е по-изразена при по-възрастните лекари, над 60-годишна възраст (фиг. 2). Случаите на употреба на катетърна аблация са редки и ограничени изцяло при пациентите с пароксизмално ПМ.

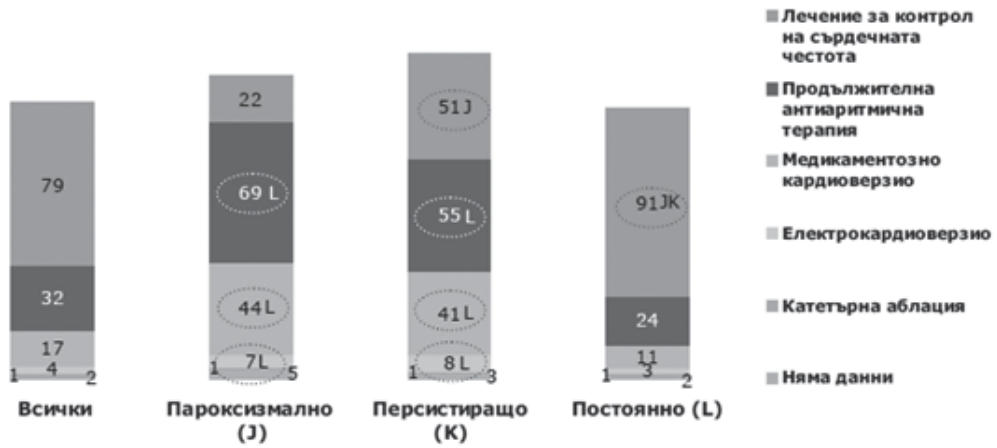
Очаквано възрастта на пациента оказва влияние върху типа терапевтично поведение, като при възраст на пациентите до 70 год. е по-честа употребата на медикаментозно или електрокардиоверзио с последваща продължителна антиаритмична терапия.

Анализът на резултатите по отношение на съпътстваща патология разкрива голяма честота на коморбидност сред изследваната група пациенти. Сред пациентите с пароксизмално и персистиращо ПМ средният брой съпътстващи заболявания е 1-2, при тези с постоянно ПМ, представляващи по-голямата част от извадката – 4 съпътстващи заболявания. Най-често срещаната сърдечна патология включва артериална хипертония при 91% от пациентите, застойна сърдечна недостатъчност при 62% и исхемична болест на сърцето при 54%. От екстракардиалните заболявания преобладават мозъчният инсулт или преходното нарушение на мозъчното кръвообращение при 28%, захарният диабет – 21%, тироидната патология – 9%, бъбречната недостатъчност – 3%, и ХОББ – при 2%.

Умора, диспнея и замайване са най-честите симптоми при пациентите с перманентно предсърдно мъждене, докато за периоди на сърцебиене съобщават по-често пациентите с пароксизмално или персистиращо ПМ. Най-често преобладава успоредното наличие на 3 оплаквания (28%), като в най-голям брой случаи симптоматиката включва умора, диспнея и сърцебиене (11%), като този резултат е до голяма степен независим от типа предсърдно мъждене (фиг. 4).

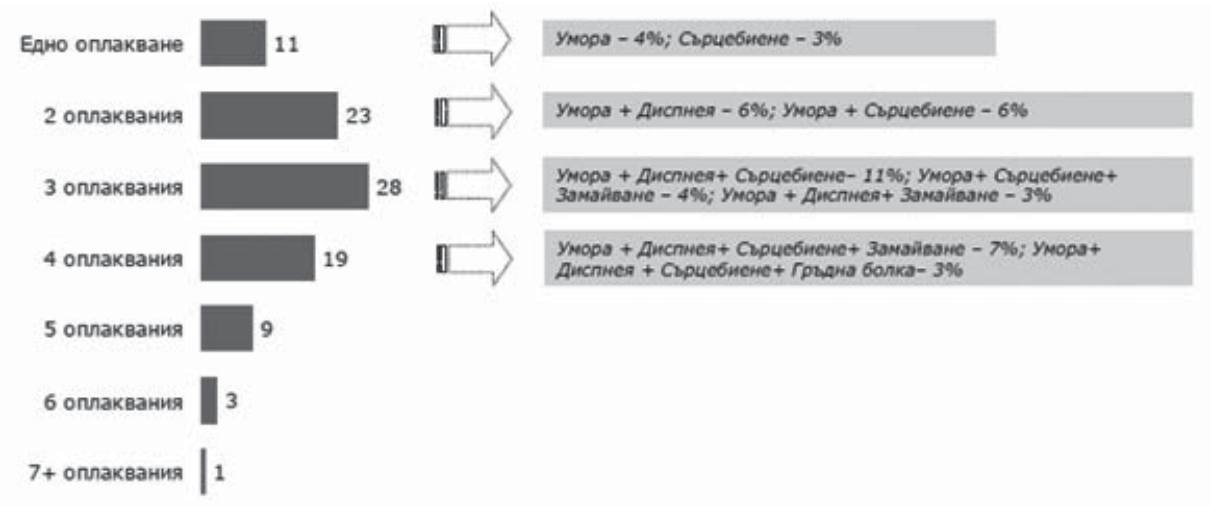


Фиг. 1. Давност на ПМ общо и в зависимост от формата на ритъмното нарушение



Фиг. 2. Предпочитан тип терапия спрямо вида на ПМ

Фиг. 3. Съпътстваща патология при отделните форми на ПМ



Фиг. 4. Брой съпътстващи оплаквания

Обсъждане

Независимо, че публикуваните данни от рандомизирани клинични проучвания са надежден източник за ефектите на провежданите терапевтични стратегии, в настоящия момент има недостиг на данни, касаещи клиничната епидемиология на предсърдното мъждене. Епидемиологичните данни произхождат най-вече от рандомизирани клинични проучвания, проведени върху селектирана популация пациенти, най-често различаващи се по своите характеристики от рутинната клинична практика. Допълнителна информация доставят болнични регистри, които акцентират върху специфични клинични параметри или проследявани инциденти (кардиоверзио, честота на мозъчен инсулт в хода на терапията и т.н.) и не са представителни за стабилни амбулаторни пациенти с ПМ. Не е за пренебрегване и фактът, че при по-голяма част от проучванията са проследявани пациенти с определен тип предсърдно мъждене (пароксизмално или перманентно) и не са фокусирани върху целия спектър пациенти с даденото ритъмно нарушение. След инициране на даден тип терапия е необходимо събирането на обратна информация за предизвикателствата при провеждането ù, възможностите за контрол и внимателен анализ на предимствата и недостатъците при дългосрочното ù прилагане. Посочените доводи обуславят нуждата от репрезентативни данни в национален и международен мащаб.

В проведеното неинтервенционално проучване са включени достатъчен брой пациенти (n = 1218), наблюдавани от практикуващи кардиолози в доболничната амбулаторна и болнична помощ (n =

244). Съобразно включващите критерии (неклапно предсърдно мъждене и един съпътстващ рисков фактор) и индикациите за провеждана в рамките на последната година антикоагулантна терапия с ВКА, повечето от включените пациенти са с перманентно предсърдно мъждене (78%), като случаите на пароксизмално или персистиращо ПМ са по-редки, в рамките на до 10%. Основните резултати могат да бъдат обобщени в няколко основни направления.

Епидемиология на предсърдното мъждене:

а) Мнозинството пациенти с предсърдно мъждене са с множество придружаващи сърдечно-съдови и екстракардиални заболявания, което определя висок риск за изследваната популация.

б) Лечението за контрол на сърдечната честота е най-честата допълнителна терапевтична стратегия при включения контингент болни с предсърдно мъждене, нуждаещи се от продължителна антикоагулантна терапия с ВКА.

в) Независимо от провежданата терапия предсърдното мъждене често не се контролира и е свързано със значима симптоматика от страна на пациента.

Полученият резултат е в унисон с наличните данни от проведените регистри и проучвания при пациенти с ПМ. Така например, симптомните пациенти по време на провеждане на EuroHeart Survey са 69% [10], в REALISE AF процентът достига 73.9%, като в посочения регистър се доказва висока честота на симптоматика, нарушения във функционалния статус, качеството на живот и сърдечно-съдови усложнения, независимо от контрола на ПМ (синусов ритъм или ПМ с камерна честота под 80/min) [11]. Подобни са и съобщените за България данни от включените регистъра пациенти от нашата страна [12]. Обсъдени в съвкупност, посочените данни явно демонстрират нуждата от нови терапевтични подходи с оглед повлияване на симптоматиката и прогнозата при пациентите с ПМ.

Благодарности: Проведеното неинтервенционално проучване е организирано и спонсорирано от Boehringer Ingelheim, София, България. Статистическият анализ е осъществен от TNS BBSS, София, България

Acknowledgements: Study Developed by Medical Department of Boehringer ingelheim, Sofia, Bulgaria; Sponsored by Boehringer Ingelheim, Statistical data and analysis are performed by TNS BBSS,Sofia, Bulgaria

(Специалисти взели участие в проучването, вж. стр. 33)

Със съдействието на Boehringer Ingelheim – София, България

Библиография

1. Miyasaka, Y., M. E. Barnes, B. J. Gersh et al. Secular trends in incidence of atrial fi brillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. – Circulation, **114**, 2006, 119-125.

2. Lip, G. Y. et H-F Tse. Management of atrial fi brillation. – Lancet, **370**, 2007, 604-618.

3. Gregory, Y H Lip, Hung Fat Tse, Deirdre A Lane. Atrial fi brillation. – Lancet, **379**, 2012, 648-661.

4. Lloyd-Jones, D. M., T. J. Wang, E. P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham heart study. – Circulation, **110**, 2004, 1042-1046.

5. Heeringa, J., D. A. van der Kuip et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fi brillation: the Rotterdam study. – Eur. Heart J., **27**, 2006, 949-953.

6. Watson, T., E. Shantsila et G. Y. Lip. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. – Lancet, **373**, 2009, 155-166.

7. Camm, A. J., P. Kirchhof, G. Y. Lip et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (esc). – Eur. Heart J., **31**, 2010, 2369-2429.

8. Camm, A. John, et al. „2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association." Europace **14**.10, 2012, 1385-1413.

9. Samsa, G. P., D. B. Matchar, L. B. Goldstein et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: Results of a review of medical records from 2 communities. – Arch. Intern. Med., **160**, 2000, 967-973.

10. Nieuwlaat, R., M. H. Prins, J. Y. Le Heuzey et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. – Eur. Heart J., **29**, 2008, № 9, 1181-1189.

11. Steg, P. G., S. Alam, C. E. Chiang et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. – Heart, **98**, 2012, № 3,, 195-201.

12. Трендафилова, Е. Как лекуваме ПМ в България. REALISE AF България. XIII Национален конгрес по кардиология.

ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ
Българска кардиология
том XX, 2014, № 3

ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА В ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ПОДХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ, ЛЕКУВАНИ С АНТАГОНИСТИ НА ВИТАМИН К

ЧАСТ II. РИСКОВИ СКАЛИ И ОГРАНИЧЕНИЕ ПРИ УПОТРЕБАТА НА АНТАГОНИСТИ НА ВИТАМИН К

А. Постаджиян[1], Р. Кофинов[2] и Ст. Димитров[3]

[1]Клиника по кардиология, УМБАЛ „Света Анна" – София, България, [2]Boehringer Ingelheim – клон България, бивш медицински директор, [3]Медицински отдел, Boehringer Ingelheim – клон България

CHALLENGES IN THE THERAPEUTIC APPROACH IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION TREATED WITH VITAMIN K ANTAGONISTS

PART II. RISK SCORES AND CHALLENGES IN TREATMENT WITH VITAMIN K ANTAGONISTS

A. Postadzhiyan[1], R. Kofinov[2] and Stamen Dimitrov[3]

[1]Department of Cardiology, University Hospital "St. Ana" – Sofia, Bulgaria, [2]Boehringer Ingelheim RCV GmbH and Co KG – Bulgarian Branch, former Medical Department, [3]Medical Department, Boehringer Ingelheim RCV GmbH and Co KG – Bulgarian Branch

Резюме:

Въведение. Предсърдното мъждене е най-честата сърдечна аритмия в общата популация. Свързва се с 5 пъти по-висок риск от инсулт и е причина за почти 1/3 от всички инсулти. Днес приложението на витамин К-антагонисти (ВКА) е една от двете одобрени стратегии за перорална антикоагулация при тази група пациенти. За да се постигнат прицелните стойности на INR 2-3 при лечението с ВКА е необходимо индивидуално адаптиране на лекарствената доза. Нужно е различно по степен усилие за поддържане на антикоагулационния статус в желаните граници при отделните пациенти. **Методи и цел на проучването**. Извършено е неинтервенционално, срезово, многоцентрово проучване при амбулаторни пациенти с неклапно предсърдно мъждене, лекувани за период над 12 месеца с ВКА според разрешените показания за употреба и местната медицинска практика. За периода февруари-юни 2012 г. 244 изследователи – специалисти кардиолози, от 147 медицински практики са включили в изследването 1218 пациенти, като всяка клинична практика включва по 5 последователни пациенти, отговарящи на критериите за включване. В специално създаден за нуждите на проучването въпросник се документират показателите, които могат да повлияят върху оптималния терапевтичен подход и са предизвикателство в антикоагулантното лечение на лицата с ПМ. Основната цел на проучването е събирането на достатъчно данни, даващи възможност за оценка на предизвикателствата, свързани с приложението на ВКА при пациенти с ПМ в България. **Резултати:** Съобразно критериите за включване (неклапно предсърдно мъждене и един съпътстващ рисков фактор) и индикации за провеждана в рамките на последната година антикоагулантна терапия с ВКА, голяма част от включените пациенти са с перманентно предсърдно мъждене (78%), а случаите на пароксизмално или персистиращо ПМ са по-редки – до 10%. Анализът на резултатите по отношение на съпътстваща патология разкрива голяма честота на коморбидност сред изследваната група пациенти. Изследователите са оценили като висок риска от мозъчен инсулт/системен емболизъм при 64% от пациентите, като 98% от кардиолозите, включени в проучването, използват препоръчваните от ръководните правила рискови скали CHADS2 и CHADS2VASC. Рискът от кървене е определен като висок при 43%, като е използвана HASBLEED скала (92%). Независимо от наличните рискови скали, тяхната употреба и провежданата терапия с ВКА, един на всеки 5 пациенти е претърпял емболичен инцидент в хода на терапията (n = 247). Процентното разпределение на тези инциденти е: исхемичен мозъчен инсулт 45%, ПНМК 46% и системен емболизъм 15%. Средният брой INR тестове през време на терапията с ВКА за година е 6 пъти годишно. Приблизително 15% от изследваните лица са претърпели епизоди с кървене в хода на ВКА терапията. Според резултатите от проучването най-рядко INR се контролира при пациенти над 75 год. и особено при над 80-годишните. При тях преобладава изследване на INR 1-2 пъти и съответно 3-4 пъти годишно. В повечето случаи коригирането на дозировката на ВКА се налага 3 до 4 пъти годишно, като най-големият дял на некоригирана дозировка е при лицата над 80 год. **Заключение.** Целта на това проучване е да се очертаят някои ограничения в дългосрочната употреба на ВКА при пациентите с неклапно ПМ, изискващи продължителна антикоагулантна терапия. Нуждата от

честа промяна на дозировката при пациенти на възраст под 70 год., нередовен INR контрол и лошо съдействие от страна на болните в по-напреднала възраст (> 80 год.), висока честота на лекарствени и други взаимодействия в хода на терапията са сред водещите установени проблеми. Високата честота на исхемични и хеморагични усложнения, наблюдавани при провежданото лечение, ясно демонстрира ограниченията за терапевтите в поддържането на INR контрол в терапевтичен прозорец.

Ключови думи: предсърдно мъждене, рискови скали, витамин К антагонисти, антикоагуланти

Адрес за кореспонденция А. Постаджиян, Клиника по кардиология, УМБАЛ "Св. Анна", ул. "Д. Моллов" № 1, 1709 София

Summary: **Introduction.** Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia in the general population, which is associated with a five-fold increase in stroke risk and is responsible for almost 1/3 of all strokes. At present, vitamin K antagonists (VKAs) are one of the two approved strategies for oral anticoagulation in these patients. The targeted level of INR (2.0 to 3.0) in the course of treatment requires individual drug dosage adjustment. Different patients require different degrees of effort to keep anticoagulation within target range. **Study Methodology and Objective.** A non-interventional, cross-sectional, multicenter study was conducted, which included outpatients with non-valvular AF who were treated with VKAs for more than 12 months under approved indications for use and regional medical practice. A total of 1218 patients from 147 medical practices were included and 244 research-specialists cardiologists participated in the period between February 2012 and June 2012 as clinical practices included five consecutive patients who met inclusion criteria. The factors that might influence optimal therapeutic approach and represent a challenge to anticoagulation therapy in patients with AF were assessed using a questionnaire, specifically designed for the study. The primary objective of the study is to collect a sufficient amount of data to enable assessment ofchallenges associated to VKA administration in AF patients in Bulgaria. **Results.** According to the inclusion criteria (non-valvular AF and one concomitant risk factor), and indications for use of anticoagulation treatment with VKAs for the last year, the majority of enrolled patients had permanent AF (78%) with lower prevalence of paroxysmal and persistent AF, within 10%. Analysis of the results in terms of concomitant pathology revealed a high prevalence of comorbidities among the studied patients. According to the investigators; the risk of brain stroke/systemic embolism was assessed as high in 64% of patients, 98% of the enrolled cardiologists use the recommended by the guidelines risk scores CHADS and CHADSVasc. The risk of bleeding was assessed as high in 43% with HASBLED being the preferred risk score in 92%. Regardless of the available risk assessment scoring systems, their use and ongoing treatment with VKAs, one out of every 5 patients suffered an embolic event during the course of therapy (n = 247). The distribution of similar events is as follows: ischemic stroke – 45%, TIA – 46% and systemic embolism – 15%. The average of INR tests per year performed during the VKA treatment for a 12-month period is 6. Approximately 15% of the patients experienced a bleeding event during treatment with VKAs. The most infrequent INR monitoring was noted in patients over 75 years (1-2 times per year) and over 80 years (3-4 times per year). In most cases, VKA dosage adjustment was required 3 to 4 times per year with the largest portion of non-adjusted dosages in the oldest patients, those over 80 years old. **Conclusion.** An outcome of this study was to outline some of the characteristics in long-term use of VKAs in patients with non-valvular AF who require long-term anticoagulation therapy. The main challenges that stand out are the need for frequent dosage adjustment in patients under 70 years of age; inconsistent INR monitoring and poor patient compliance, specific for the elderly, over 80 years of age; high rate of drug-drug and other interactions during therapy. The high incidence of ischemic and hemorrhagic complications observed during therapy clearly demonstrates the limitations of the physicians in the maintenance of INR control within therapeutic range.

Key words: atrial fibrillation, risk assessment scoring system, Vitamin K antagonists, anticoagulants

Address for correspondence: A. Postadzhiyan, Department of Cardiology, University Hospital “St. Ana”, 1 D. Mollov st. Bg – 1709 Sofia

Въведение

Най-честата сърдечна аритмия сред общата популация е предсърдното мъждене. Прогнозните данни са, че честотата на това ритъмно нарушение ще се удвои до 2050 год [1]. Това се дължи както на широкото разпространение на рисковите фактори за развитие на заболяването, така и на нарастващия брой пациенти с хронични сърдечно-съдови заболявания и общото застаряване на населението [1-3].

Националните и международни медицински дружества са определили ясни насоки за първична и вторична профилактика на инсултите и системния емболизъм при пациенти с ПМ. Препоръчваният подход включва определяне риска от исхемични и хеморагични усложнения при конкретния пациент и избор на конкретна терапевтична стратегия на база оценка на риска. Настоящите методични ръководства на Европейското дружество по кардиология (2012 г.) разшириха препоръките за перорална ан-

тикоагулация при ПМ, включвайки още по-голяма популация от пациенти, дори тези с относително малък брой рискови фактори за инсулт. [8]

В първата част на настоящия материал бяха представени дизайнът и методологията на проведеното неинтервенционално, срезово, многоцентрово проучване при амбулаторни пациенти с неклапно предсърдно мъждене, лекувани с витамин К-антагонист (ВКА), съгласно разрешените показания за употреба и местната медицинска практика за период > 12 месеца, посещаващи редовно съответната практика (за прегледи или контрол на INR). Бяха представени данните за основните характеристики на включените пациенти, както и съпъстващата патология и симптоматика в хода на провежданото лечение. Основен акцент във втората част е поставен върху използваните скали за оценка на исхемичен и хеморагичен риск при пациенти с предсърдно мъжене. Обърнато е внимание на основните предизвикателства при употребата на витамин К антагонисти, идентифицирани от попълнените въпросници.

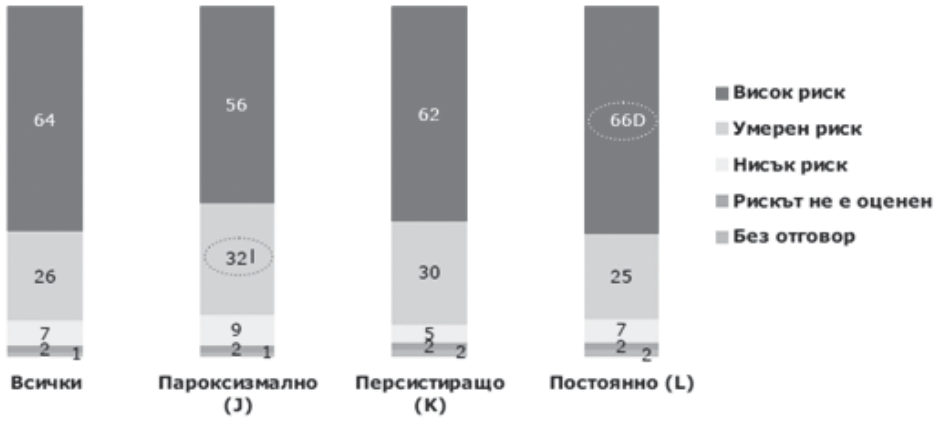
Резултати

Рискови скали и тяхното приложение

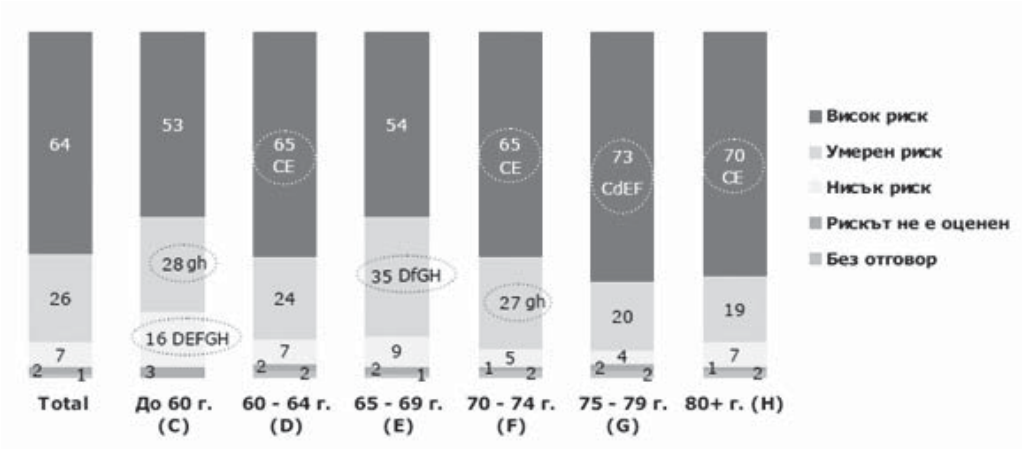
Мнозинството от лекарите са добре запознати с препоръчваните от ръководните правила рискови скали за определяне риска от емболични инциденти и ги използват в ежедневната си практика. В настоящото проучване най-висока е пропорцията на лекари, използващи CHADS2VASC схемата (72%), следвана от CHADS2 (26%) и други показатели, невключени в посочените схеми (ЕхоКГ, бъбречна функция и др). Съобразно тяхната употреба и включения в проучването контингент пациенти, нуждаещи се от терапия с ВКА, рискът от мозъчен инсулт/системен емболизъм е оценен като висок при 64% от пациентите. Интересен резултат е, че независимо от провежданата терапия с ВКА при 7% от пациентите рискът е оценен като нисък, а при 2% той не е оценяван. Рискът също така е оценен като нисък или умерен при 7% и респективно 25% от пациентите с перманентно предсърдно мъждене. Посочените данни, заедно със сравнително малкия брой лица с пароксизмално или персистиращо предсърдно мъждене, включени в проучването, ясно демонстрират необходимостта от допълнителна разяснителна работа при използването на споменатите рискови скали (фиг. 1).

Очаквано, възрастта като ясно обособен рисков фактор има отражение в оценката на риска. Отчита се по-висок риск от инсулт/системен емболизъм във възрастовите групи 70-74 год., 75-79 год. и над 80 год. Същевременно, независимо че възрастта в посочените групи влиза преимуществено в две от най-често използваните схеми – CHADS2 и CHADS2VASC, рискът е оценен като умерен при 27%, 20% и 19% и нисък при 5%, 4% и 7% в посочените възрастови групи. Очаквано при пациентите на възраст до 70 години се наблюдава по-равномерно разпределение на резултатите по рискови скали с уговорката, че независимо от оценения нисък риск пациентите провеждат терапия с ВКА (фиг. 2). Продължителността на практиката на специалиста изглежда също има отношение към определяне на риска, като лекари с по-малък опит (до 20 години) оценяват по-висок риск, докато тези с практика над 20 години са склонни да дават ниски или умерени оценки на риска.

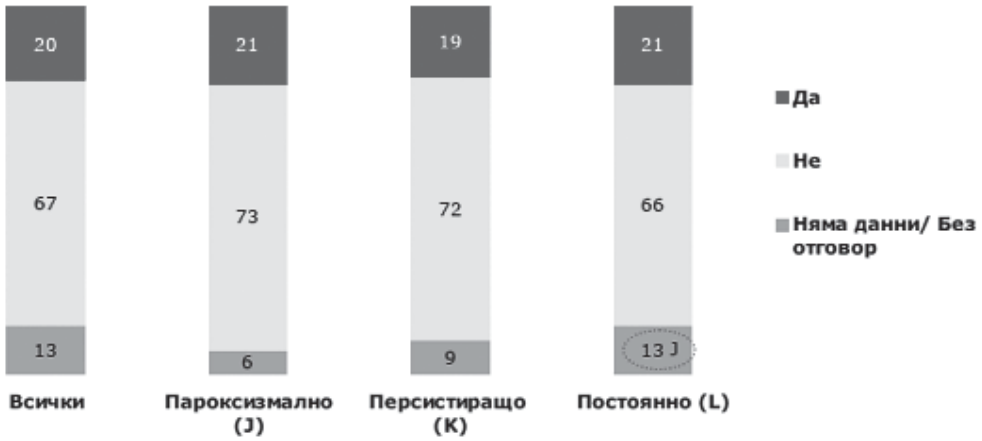
Независимо от наличните рискови скали, тяхната употреба и провежданата терапия с ВКА, един на всеки 5 пациенти е претърпял емболичен инцидент в хода на терапията (n = 247), главно исхемичен мозъчен инсулт (45%), ПНМК (46%) и системен емболизъм (15%). Не отчитаме връзка между типа на предсърдно мъждене и претърпяните емболични епизоди, като отчетената честота на инсулт/системен емболизъм сред пациентите с пароксизмално ПМ е 21%; 19% при персистиращо и 21% при перманентно ПМ, фиг. 3. Претърпяните емболични инциденти са два пъти по-чести (32%) при лицата над 80-годишна възраст спрямо тези под 60 години (14%), като се наблюдава постепенно нарастване на честотата на емболични инциденти с нарастване на възрастта след 65 год., фиг. 4.



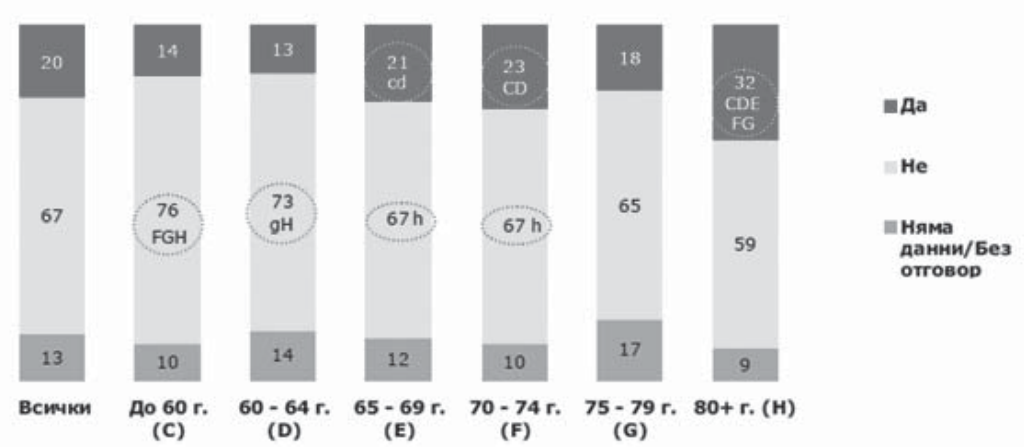
Фиг. 1. Оценен риск от инсулт спрямо типа на ПМ



Фиг. 2. Оценка на риска от инсулт спрямо възрастта на болните



Фиг. 3. Претърпяни емболични епизоди според вида на ПМ

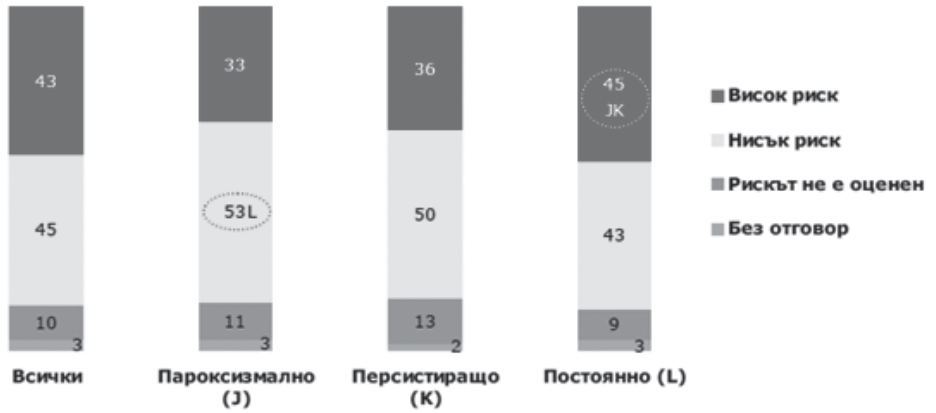


Фиг. 4. Разпределение на емболичните епизоди според възрастта

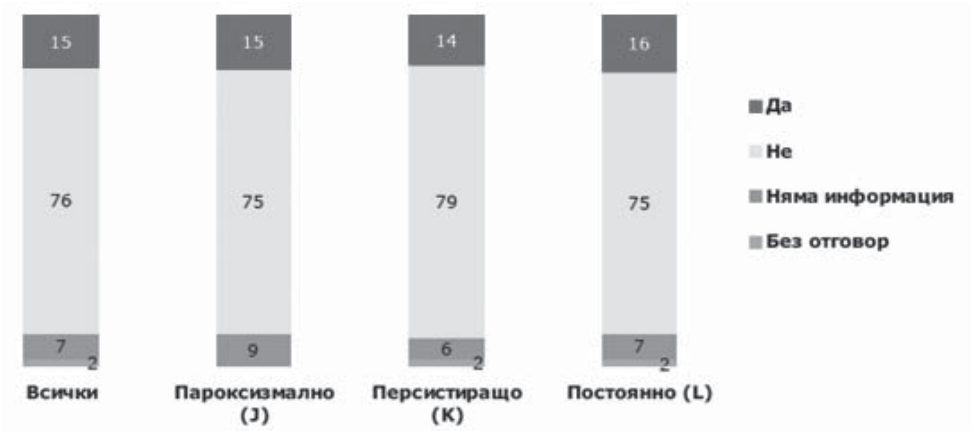
Подобно на риска от инсулт/системен емболизъм мнозинството от анкетираните лекари използват рискови скали при оценка риска от кървене в ежедневната си практика, като предпочитаната скала е HASBLED от 92%. Сред включените пациенти рискът е оценен като висок при 43%, нисък при 45% и не е оценяван при 10%. Рискът от кървене е оценен по-високо сред пациентите с перманентно предсърдно мъждене спрямо тези с пароксизмално или персистиращо ПМ, като очакване възрастта отново представлява ясен рисков фактор.

Около 15% от пациентите са претърпели епизод на кървене в хода на терапията с ВКА, като липсва достоверна разлика съобразно типа на мъждене, фиг. 6. Инцидентите на кървене са равномерно разпределение във възрастовите групи над 65 год. с достоверно по-висока честота спрямо пациентите под тази възраст, фиг. 7.

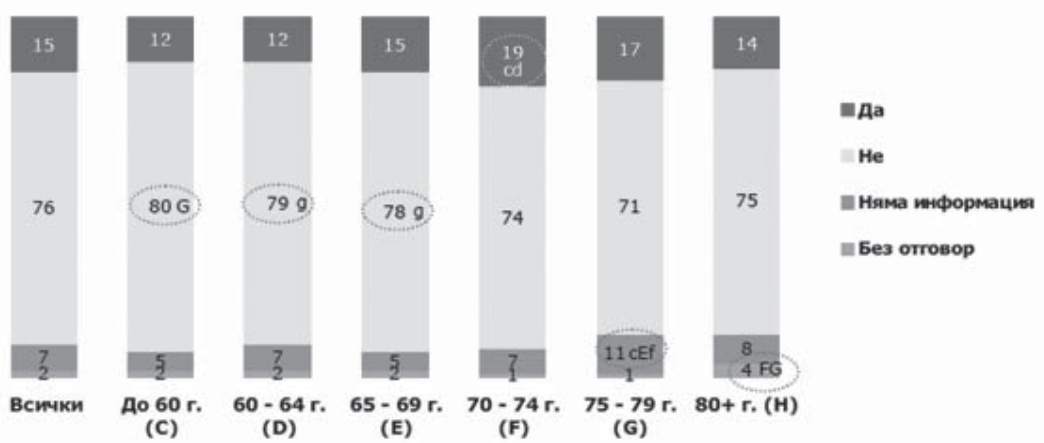
В повечето от случаите са докладвани средно 2 инцидента на кървене (66%), като съществува група пациенти с множество хеморагични епизоди – 3-5 (16%) и над 6 инцидента (5%). Преобладават случаите на епистаксис, кожни хематоми и хематурия при 62%, кървенето от органи на коремната кухина – 24%, и вътречерепното кървене – 4%. Относно тежест на кървенето, данните сочат лека хеморагия при 46%, умерена при 21% и тежка при 7% от пациентите, фиг. 8. По-голяма част от лекарите имат съмнение за ползите от лечение с ВКА след като пациентите са претърпели епизод на кръвоизлив, 64% спрямо 32%, като процентът е по-висок сред доболничните и болничните кардиолози.



Фиг. 5. Оценка риска от кървене спрямо вида ПМ



Фиг. 6. Претърпени епизоди на кръвоизливи в зависимост от типа ПМ

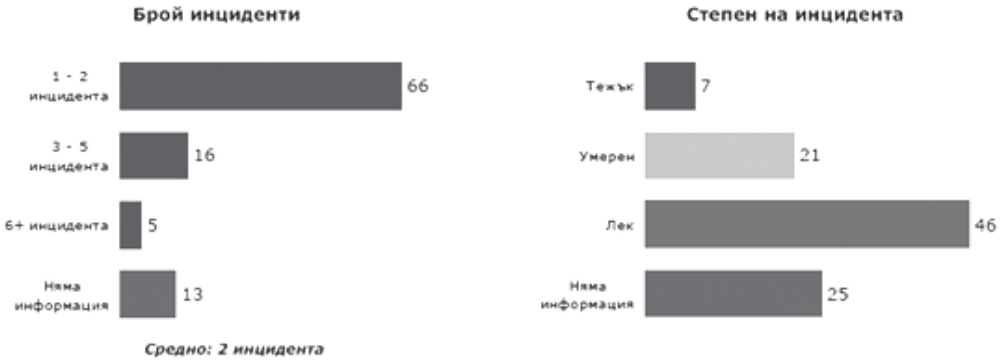


Фиг. 7. Претърпени епизоди на кръвоизливи спрямо възрастта на пациента

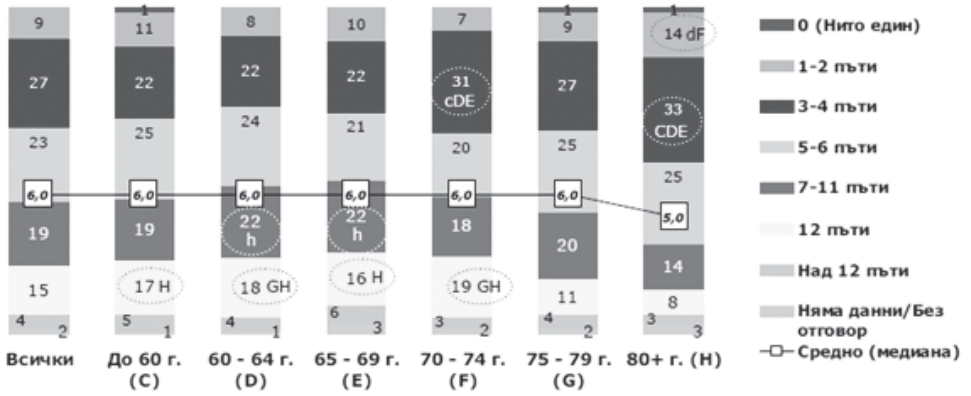
Огромното мнозинство от лекарите (94%) имат възможност за определяне на INR в тяхната практика, като не се отчита разлика спрямо вида на населено място, в което изследвания практикува. Повече от 3/4 от лекарите получават INR резултата в рамките на 24 часа от изследването, като в 98% от случаите лекарите уведомяват пациентите, когато INR резултата изисква промяна на дозировката на ВКА.

Средният брой на проведени INR тестове в хода на терапията с ВКА за 12-месечен период е 6 пъти годишно, като болшинството от пациентите правят INR тест на всеки 2 до 4 месеца. Най-рядко INR контрол се провежда при по-възрастните пациенти над 75 год. и особено над 80 год., където преодбладава честота на изследването 1-2 пъти и 3-4 пъти годишно. Обратно, сред пациентите под 70-годишна възраст преобладава почти ежемесечното тестване на нивата на INR, фиг. 9. По-възрастните лекари, над 60-годишна възраст прилагат по-рядко INR контрол, средно 4 пъти годишно спрямо 6 пъти годишно при останалите лекари.

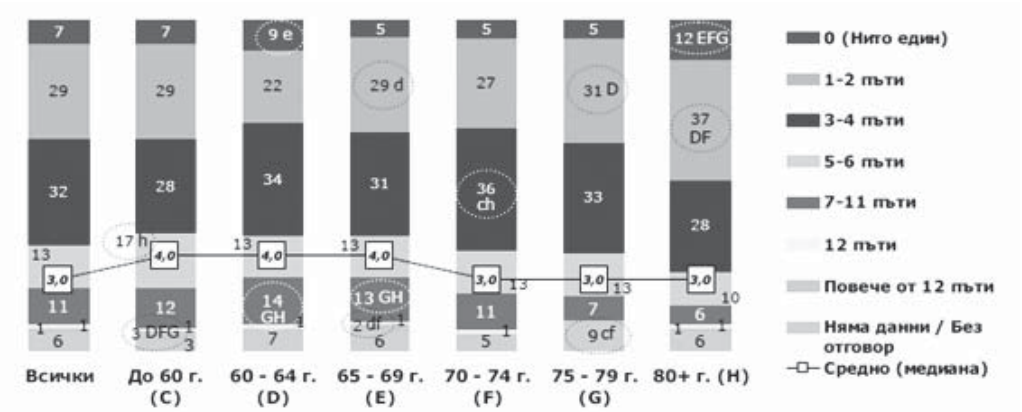
В по-голяма част от случаите коригирането на дозировката на ВКА се налага 3 до 4 пъти годишно, като най-големият дял на некоригирана дозировка е при най-възрастните пациенти, над 80 год. Обратно, при лицата под 70 год. е по-честа необходимостта от чести корекции на предписаната схема. Само в 7% от случаите не е направена нито една корекция на дозировката за последната година, фиг. 10.



Фиг. 8. Брой и тежест на претърпените хеморагични инциденти



Фиг. 9. Честота на INR контрол според възрастта на болните

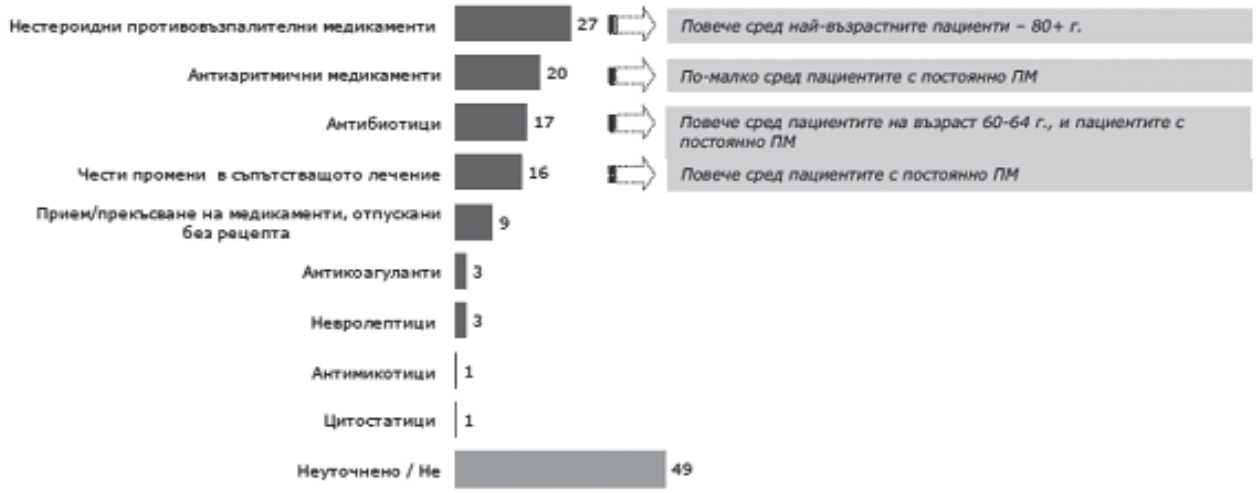


Фиг. 10. Честота на INR коригиране на дозировката съобразно възрастта

Причините от страна на пациента за лош контрол на INR са основно в две посоки – нередовен INR контрол и лошо съдействие от страна на пациента. Основните причини за нередовен INR контрол са разсеяност, небрежност (малко над 40%) и нарушена подвижност. Основни причини за нередовен прием и неточни дозировки на лекарството са отново разсеяност, небрежност и проблеми с "разделянето на таблетката".

Същевременно отчитаме висока честота на взаимодействия с храни при до 25%, злоупотреба с алкохол 6% и регистрирани лекарствени взаимодействия при близо половината от пациентите. Регистрираме най-висок дял на взаимодействия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), антиаритмични средства и антибиотици.

Фиг. 11. Причини от страна на пациента за лош INR контрол



Фиг. 12. Регистрирани лекарствени взаимодействия

Обсъждане

В проведеното неинтервенционално проучване са включени достатъчен брой пациенти (n = 1218), наблюдавани от практикуващи кардиолози в доболничната амбулаторна и в болничната помощ (n = 244). Съобразно включващите критерии (неклапно предсърдно мъждене и един съпътстващ рисков фактор) и индикации за провеждана в рамките на последната година антикоагулантна терапия с ВКА, повечето от включените пациенти са с перманентно предсърдно мъждене (78%), като случаите на пароксизмално или персистиращо ПМ са по-редки – в рамките на до 10%.

В контекста на провежданата дългосрочна антикоагулантна терапия с ВКА добре известни са ограниченията, свързани с тесния терапевтичен прозорец (INR в рамките 2-3), както между отделните пациенти, така и засягащи индивидуалния пациент с ПМ и нуждата от често коригиране на дозировката на медикаментите от посочената група. В допълнение, резултатът се влияе от множество генетични фактори, грешки в диетата, съпътстващи лекарствени режими и т.н, които в съвкупност съз-

дават предпоставки за неправилна употреба или въздържание от приложението им, независимо от наличните показания. Времето в терапевтичен прозорец (TTR) е важен детерминант за протекцията от исхемичен инсулт и големи хеморагични инциденти, като добрият антикоагулантен контрол (TTR > 70%) е свързан с нисък риск от инсулт и кървене [13-15]. Получените данни от настоящото проучване дават възможност да бъдат идентифицирани някои ограничения, свързани с дългосрочното приложение на ВКА при пациенти, индикирани за антикоагулантно лечение и посочат затруднения при дозирането на медикаментите от този клас в ежедневната практика. Получените резултати могат да се групират, както следва:

а) Припокриването на рисковите скали за мозъчен инсулт и кървене и приложението им в ежедневната практика доказват високорисковата популация, като определеният риск от инсулт е висок при 56% от пациентите с пароксизмално, 62% от тези с персистиращо и 66% при перманентно ПМ. Съобразно получените резултати – 33%, 36% и 45% от пациентите с посочените типове ПМ са с висок хеморагичен риск

б) Независимо от наличното познание и използването на рискови скали за определяне риска от инсулт/системен емболизъм и нивото на INR контрол, един на всеки 5 пациенти е претърпял емболичен инцидент в хода на терапия с ВКА

в) Независимо от наличното познание и използването на рискови скали за определяне на риска от кървене и нивото на INR контрол, кървене в хода на терапията е регистрирано в анамнезата на един от 10 пациенти с ПМ. Подобен е и делът на пациентите, които са имали хеморагични инциденти в хода на терапията – 15%.

г) Честотата на исхемични и хеморагични усложнения е независима от типа предсърдно мъждене.

д) Контрол на INR нивата се прави средно 6 пъти в годината или веднъж на всеки два месеца. Коригиране на дозировката на антагонистите на витамин К се прави средно 3 пъти в годината или веднъж на всеки 4 месеца. Само в 7% от случаите не е направена нито една корекция на дозировката за последната година.

е) Причините от страна на пациента за лош контрол на INR са основно в две посоки – нередовен INR контрол и лошо съдействие от страна на пациента (във връзка с дозировката на антагонисти на витамин К).

ж) Честотата на INR контрол и корекция в дозировката на ВКА е по-ниска при по-възрастните пациенти, които са потенциално по-рискови за емболични и хеморагични усложнения. Същевременно при по-младите пациенти се отчита по-голяма необходимост от промяна на дозировката, което е предпоставка за нарушен съмплайънс.

з) Отчита се висока честота на лекарствени взаимодействия, взаимодействия с храни и алкохол в хода на провежданата терапия с ВКА.

Заключение

Основна цел и резултат на настоящото проучване е очертаването на някои ограничения при дългосрочната употреба на ВКА при пациентите с неклапно ПМ, нуждаещи се от продължителна антикоагулантна терапия. Като водещи проблеми се очертават нуждата от честа промяна на дозировката при пациенти на възраст под 70 год., нередовен INR контрол и лошо съдействие от страна на пациенти, характерни за по-напредналата възраст над 80 год, висока честота на лекарствени и други взаимодействия в хода на терапията. Наблюдаваната висока честота на исхемични и хеморагични усложнения в хода на провежданата терапия явно демонстрира ограниченията на лекуващите специалисти при поддържането на INR контрола в терапевтичен прозорец.

Пътищата за преодоляване на посочените ограничения са главно в две насоки:

а) Стриктно определяне на риска от мозъчен инсулт съгласно препоръчваната от ESC CHADSVASC схема с оглед идентифициране на показаните за продължителна антикоагулантна терапия пациенти и избягването ù при пациенти с нисък риск. Употреба на HASBLED рисковата скала с оглед идентифициране на потенциално модифицируемите рискови фактори за хеморагични усложнения – неконтролирана АХ, съпътстваща терапия с ацетилсалицилова киселина или НСПВС.

б) По-широка употреба на новите орални антикоагуланти в профилактиката на мозъчния инсулт и системния емболизъм при пациенти с ПМ. В публикуваните до настоящия момент широкомащабни проучвания се съобщава за сравнима (за някои медикаменти като Dabigatran 150 mg два пъти дневно и по-добра) ефикасност спрямо ВКА при по-добър профил на безопасност и редукция на честотата на интракраниална хеморагия. Необходимо условие е правилната употреба на медикаментите от тази група по отношение честота на приложение и модифицирането на дозировката при определени клинични индикации (напреднала възраст, бъбречна дисфункция, висок хеморагичен риск при съвместна употреба на медикаменти, увеличаващи риска от кървене) с оглед постигането на благоприятно отношение полза–риск в дългосрочното лечение на пациентите с предсърдно мъждене.

Със съдействието на Boehringer Ingelheim – София, България

Библиография

1. Miyasaka, Y., M. E. Barnes, B. J. Gersh et al. Secular trends in incidence of atrial fi brillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. – Circulation, **114**, 2006, 119-125.

2. Lip, G. Y. et H-F Tse. Management of atrial fi brillation. – Lancet, **370**, 2007, 604-618.

3. Gregory, Y H Lip, Hung Fat Tse, Deirdre A Lane. Atrial fi brillation. – Lancet, **379**, 2012, 648-661.

4. Lloyd-Jones, D. M., T. J. Wang, E. P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham heart study. – Circulation, **110**, 2004, 1042-1046.

5. Heeringa, J., D. A. van der Kuip et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fi brillation: the Rotterdam study. – Eur. Heart J., **27**, 2006, 949-953.

6. Watson, T., E. Shantsila et G. Y. Lip. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. – Lancet, **373**, 2009, 155-166.

7. Camm, A. J., P. Kirchhof, G. Y. Lip et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (esc). – Eur. Heart J., **31**, 2010, 2369-2429.

8. Camm, A. John, et al. „2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association." Europace 14.10, 2012, 1385-1413.

9. Samsa, G. P., D. B. Matchar, L. B. Goldstein et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: Results of a review of medical records from 2 communities. – Arch. Intern. Med., **160**, 2000, 967-973.

10. Nieuwlaat, R., M. H. Prins, J. Y. Le Heuzey et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. – Eur. Heart J., **29**, 2008, № 9, 1181-1189.

11. Steg, P. G., S. Alam, C. E. Chiang et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. – Heart, **98**, 2012, № 3,, 195-201.

12. Трендафилова, Е.. Как лекуваме ПМ в България. REALISE AF България. XIII Национален конгрес по кардиология.

13. Ogilvie, I. M., N. Newton, S. A. Welner et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fi brillation: a systematic review. – Am. J. Med., **123**, 2010, 638-645.

14. Ahrens, I., G. Y. Lip et K. Peter. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. – Thromb. Haemost., **104**, 2010, 49-60.

15. Wan, Y., C. Heneghan, R. Perera et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fi brillation: a systematic review. – Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes., **1**, 2008, 84-91.

Специална благодарност на колегите, взели участие в проучването: Васил Георгиев Чаушев, Кямуран Якуб Местан, Асен Алескиев Табаков, Светла Тенева Делчева, Маруся Атанасова Запрянова, Пенка Димова Петева, Александра Славова Манолова, Соня Петрова Шопова, Кристина Владимирова Мицева, Анна Димитрова Сюлеменчева-Стоянова, Елена Костадинова Арабаджийска, Детелина Славчева Савова-Петкова, Васил Георгиев Стояновски, Ксения Илиева Младенова, Мая Димитрова Тодорова, Иван Томов Груев, Иванка Стоянова Павлова, Евгени Георгиев Гошев, Оля Вачкова Василева, Мария Танева Йорданова-Николова, Георги Василев Тодоров, Таня Георгиева Петрушева, Соня Тодорова Иванова, Елена Димитрова Герилов-ска-Мазгалова, Йорданка Стоянова Йорданова-Василева, Сашка Славчева Терзиева, Румяна Цветанова Найденова, Мариана Димитрова Петканина, Димитринка Миронова Начева, Теодор Красимиров Конов, Валентина Иванова Симеонова, Дарина Атанасова Бучукова, Юлияна Иванова Иванова, Иванчо Ангелов Иванов, Даниела Людмилова Цонкова, Хараламби Обрешков Бенов, Мирослав Стоянов Ганев, Даниела Василева Пурчева, Мариана Стоянова Димитрова, Тома Тодоров Владимиров, Стела Георгиева Цветкова, Тодор Иванов Тодоров, Делян Иванов Шишков, Марияна Тодорова Маринова, Стела Йорданова Гонгалова, Красимир Василев Иванов, Христо Стефанов Пенчев, Стефанка Генова Серафимова, Петьо Ангелов Аврамчев, Харалин Стоянов Тумбев, Румен Станчев Йорданов, Николай Йосков Спасов, Димо Иванов Велевски, Ина Николаева Парашкевова, Атанасия Костова Димбарчева, Мария Младенова Манчева, Валентин Василев Щерев, Атанас Ангелов Атанасов, Илия Калчев Катранджиев, Здравка Илиева Матеева, Румяна Борисова Табакова-Цонева, Недко Иванов Недев, Бранимир Николов Каназирев, Бирсен Хайрединова Хаджиева, Диана Янакиева Димитрова, Мима Йорданова Великова, Георги Максимов Гюзелев, Илка Иванова Митева, Веселка Николаева Николова, Надя Велкова Панчева, Гинка Цветанова Ангелова, Милена Ангелова Иванова, Петя Николова Чобанска, Милена Ганчева Симеонова, Маринела Василева Модалиева, Анна Александрова Симеонова, Йорданка Георгиева Пенева, Румен Стоянов Кондов, Румен Иванов Коларов, Васил Георгиев Бутев, Венцислав Георгиев Филипов, Недялка Иванова Митова, Елена Любомирова Опинчева, Цветан Илиев Деведжиев, Захари Николов Гълъбов, Ангел Пенев Пенев, Невена Георгиева Иванова, Веселина Христова Слънкова, Мария Василева Радева, Мария Славчева Содева, Димитър Крумов Костов, Савка Альошова Вакльова, Камелия Стоянова Акабалиева, Нели Иванова Желязкова-Димитрова, Илчо Стефанов Илчев, Красимира Василева Радева, Анжело Ивайлов Ванков, Емил Зарков Сотев, Гейс Изалдин Испер, Георги Желев Кутийски, Светлана Викторова Николова, Стоян Стоев Ралев, Георги Димитров Адамски, Ралица Георгиева Чавдарова, Ваня Иванова Орханкелиева, Златка Георгиева Михайлова, Иванка Атанасова Танева, Росица Вълчева Станева, Тодор Ганчев Ганчев, Петър Рафаилов Пенчев, Стоян Михов Кунчев, Георги Стоянов Минчев, Пенка Георгиева Маринова, Росица Тодорова Петкова, Елисавета Георгиева Карадимова, Емил Любомиров Белчев, Росица Минева Панчева, Антоний Димитров Цонев, Ирена Атанасова Русинова, Тоня Христова Тодорова, Екатерина Георгиева Подбалканска, Радка Малчева Белчева, Пролет Христова Славова, Ели Йорданова Колева, Бойко Георгиев Димитров, Надя Иванова Михайлова, Ралица Любенова Вътова-Биалетска, Иван Петров Ефремов, Лоренцо Асенов Иванов, Петя Петрова Йорданова, Рамела Хайк Хайрабедян, Йовка Великова Кирова, Недялка Стефанова Картунова, Георги Христев Атанасов, Христо Велев Велев, Димитър Борисов Андонов, Диана Дакова Панайотова, Стоян Христов Дахтеров, Христо Александров Пелев, Мария Методиева Абрашева, Мима Иванова Чешмеджиева, Нина Сашева Шехова-Янкова, Зинаида Людмилова Ковачева-Даскалова, Мария Димитрова Вергова-Иванова, Боянка Георгиева Братванова, Славчо Атанасов Кюркчиев, Борян Димов Георгиев, Даниела Тодорова Генова-Лазова, Иван Петров Дивчев, Незабравка Живкова Масларска, Георги Иванов Иванов, Валентин Борисов Петров, Димитър Каменов Каменов, Маргарита Петрова Райчева, Симона Христова Пантелеева, Лорета Милкова Съмналиева, Недка Иванова Христова, Радка Иванова Толева, Ваня Райчева Вълкова, Бойка Петрова Терзиева, Никита Драганов Недков, Лина Кръстева Николова, Радосвета Стефанова Радева, Анастас Николов Стойков, Юри Цветанов Рангелов, Кра-

симир Драгойчев Цветков, Цветан Драгойчев Драгойчев, Емилия Пенчева Петкова, Валентина Димитрова Ташева, Ильо Антонов Иванов, Райна Сивова, Мария Кръстева Качарова, Владимир Събев Желев, Иван Христов Вуцов, Янка Вълчева Гинева, Иван Николов Камбуров, Диан Динев Динев, Златинка Борисова Арнаудова, Здравка Младенова Бузукова, Божидар Иванов Димов, Валентина Илиева Мутафчиева Александър Петков Спасов, Красимира Иванова Станкова, Маргарита Вълчева Кулева, Цветанка Костадинова Манолова-Александрова, Веселка Благоева Крумова, Валери Илиев Литов, Снежана Николова Хаджиева, Орлин Ангелов Цветков, Христо Георгиев Савов, Владка Христова Цветкова Димитрина Георгиева Велева, Радка Кирилова Митрева, Андрей Асенов Иванов, Чавдар Кирилов Великов, Огнян Русев Илиев, Христо Господинов Маринов, Стефан Господинов Димитров, Румяна Стойчева Василева, Светла Стоянова Баева, Стела Дечева Трендафилова, Любомир Спасов Христов, Дарина Стефанова Хаджиева, Стилиян Христов Раднев, Марлена Петрова Цанкова, Диана Кънчева Гайдарова-Великова, Диана Великова Неделчева, Здравка Йорданова Симеонова, Павлинка Георгиева Петрова, Весела Димчева Томова, Михаил Ганчев Тодоров, Малина Георгиева Цонева, Филка Атанасова Бочева, Даниел Христов Динков, Румяна Трифонова Кожухарова, Малинка Иванова Христова, Анна Йорданова Дакова, Ирена Стоянова Стайкова-Попова, Росица Великова Дичева, Ангел Атанасов Кръстев, Свилен Станчев Станчев, Йовка Стойчева Стойчева, Юлиана Николова Димитрова, Николай Иванов Алексов, Ангел Георгиев Ангелов, Кири Атанасов Киряков, Григор Василев Григоров, Наташа Спасова Трендафилова, Цена Томова Кацарова, Юлия Димитрова Тевекелийска, Борислав Вергилов Коломанов, Валентин Димитров Пелтегов, Екатерина Костадинова Лулова, Валентина Димитрова Григорова, Марияна Георгиева Близнашка, Свобода Каперска Ловджиева, Валентин Ангелов Бонев, Нели Боянова Манолова, Малина Антонова Нинова, Даниела Милчова Маринова, Димитрина Цолова Лачева-Велева, Димитрина Иванова Дряновска, Галина Йорданова Вутова, Станислава Богданова Яковова-Димова

ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ
Българска кардиология
том XX, 2014, № 3

РОЛЯ НА ТЕСТА С НАКЛОН НА ТЯЛОТО В ДИАГНОЗАТА НА СИНКОПИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Я. Симова[1], Ц. Кътова[1], Е. Зердева[2], А. Дашева[2], Е. Левунлиева[2] и А. Кънева[2]

[1]Отделение по неинвазивна функционална и образна диагностика, Национална кардиологична болница – София
[2]Отделение по детска кардиология, Национална кардиологична болница – София

SYNCOPE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. ROLE OF TILT-TABLE TESTING

I. Simova[1], T. Katova[1], E. Zerdeva[2], A. Dasheva[2], E. Levunlieva[2] and A. Kaneva[2]

[1]Department of Noninvasive Cardiovascular Imaging and Functional Diagnostics, National Cardiology Hospital – Sofia
[2]Department of Pediatric Cardiology, National Cardiology Hospital – Sofia

Резюме:

Въведение и цел. Синкопът е често срещано състояние със значимо социално отражение в детска възраст, а приложението на един от основните методи за неговото диагностициране – тестът с наклон на тялото (tilt-table test – TTT) не е достатъчно застъпено. Поставихме си за цел да оценим диагностичната стойност на TTT в детска възрастова група, както и да проследим ефекта от поставянето на правилна диагноза и прилагането на специфично лечение върху честотата на рецидивите. **Материал и методи.** Изследвахме 36 деца с анамнеза за синкоп (за последните шест месеца епизодите са 5.8 ± 11.4) на средна възраст 15 години, 69% – момичета, при които проведохме TTT по стандартизиран протокол. **Резултати**. Анамнезата, насочваща към рефлексен синкоп, не показа корелационна зависимост с отговора по време на TTT. Преди насочване към TTT в изследваната група от 36 деца са проведени над 120 диагностични изследвания, без нито едно от тях да обясни причината за синкопите. При 22 от децата (61%) проведеният TTT довежда до поставяне на етиологична диагноза на синкопите: 19 – рефлексен синкоп, 2 – ортостатична хипотония, прогресираща до рефлексен синкоп, 1 – ортостатична хипотония, 1 – синдром на постурална ортостатична хипотония (POTS) с провокиране на рефлексен синкоп, и 2 – POTS. При 23 деца е възможно проследяване (среден период 9.3 ± 8.1 месеца). От тях 17 са с поставена диагноза и съответно специфично лечение, а 6 – без такава). За този период при децата с поставена диагноза и приложено специфично поведение рецидив на синкоп е наблюдаван само при едно дете (6%), в сравнение с групата без поставена диагноза, в която синкопите продължават да се регистрират при половината (3) от децата – p = 0.04. **Заключение.** TTT представлява ценен метод в диагностичния алгоритъм при деца със синкоп. При близо две трети от пациентите провеждането на TTT води до поставянето на точна диагноза и до предприемането на специфично поведение, което допринася за съществено понижение на честотата на рецидивите при проследяване.

Ключови думи: синкоп, деца, тест с наклон на тялото

Адрес за кореспонденция: Д-р Яна Симова, Отделение по неинвазивна функционална и образна диагностика, НКБ, ул. „Коньовица“ № 65, 1309 София, e-mail: ianasimova@gmail.com, телефон: 029211384

Summary:

Objective and aim. Syncope is a common condition with a significant social impact in children and adolescents, but one of the main diagnostic techniques – tilt-table testing (TTT) – is not widely applied. We aimed to evaluate the diagnostic accuracy of TTT in children and to follow the effect of reaching an accurate diagnosis and applying specific treatment on recurrence rate. **Methods.** We evaluated 36 children with syncope history (5.8 ± 11.4 episodes during the last six months), mean age of 15 years, 69% girls, and we applied standardized-protocol TTT. **Results.** History suggesting reflex syncope did not correlate with response to tilting. In this group of 36 children more than 120 diagnostic tests have been performed before referral to TTT, none of them explains syncopal episodes. TTT enabled us to establish a diagnosis in 22 children (61%): 19 – reflex syncope, 2 – orthostatic hypotension, progressing to reflex syncope, 1 – orthostatic hypotension, 1 – postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) with reflex syncope provocation, and 2 – POTS. We were able to follow-up 23 children for a mean period of 9.3 ± 8.1 months (17 of them with a diagnosis after TTT and specific treatment and 6 – without such). For this period syncope recurrence was present in only one child (6%) from the specific treatment

group, as compared to half of the children in the group without a diagnosis (p = 0.04). **Conclusion.** TTT is a valuable diagnostic tool in the diagnostic algorithm in children with syncope. It enables physicians to reach a correct diagnosis and apply specific treatment in nearly two-thirds of evaluated cases direct consequence of this is the reduction of recurrence rates during follow-up.

Key words: syncope, children, tilt-table testing

Address for correspondence: Iana Simova, Department of Noninvasive Cardiovascular Imaging and Functional Diagnostics, National Cardiology Hospital, 65 Konyovitsa St., Bg –1309 Sofia, e-mail: ianasimova@gmail.com, work phone: 029211384

Въведение

Синкопът се дефинира като преходна загуба на съзнание в резултат на преходна общомозъчна хипоперфузия, характеризира се с бързо начало, кратка продължителност и спонтанно пълно възстановяване [9]. Наличието на общомозъчна хипоперфузия е това, което разграничава синкопа от други заболявания, характеризиращи се с преходна загуба на съзнание, като епилепсията, травматичните, психогенните и други по-редки форми на преходна загуба на съзнание.

Настоящата класификация на синкопите [9] е патофизиологична и включва три големи групи синкопи: рефлекторен (неврогенен) синкоп, синкоп в резултат на ортостатична хипотония и синкоп от сърдечен произход със съответните им подгрупи.

Най-честата причина за синкоп при млади хора е рефлекторния синкоп. Честотата на срещане на епилептични припадъци е < 1%, а на синкопи в резултат на сърдечни аритмии – още по-ниска [3].

Тестът с наклон на тялото (TTT – tilt-table test) е един от препоръчваните тестове за оценка на пациентите със синкоп [1, 9]. Тестът цели да възпроизведе (и съответно диагностицира) рефлекторния синкоп в лабораторна обстановка. Приложението на TTT в България обаче, особено при деца, не е достигнало необходимата популярност.

Целта на настоящото изследване е да се анализира диагностичният подход при деца със синкоп, да се оцени диагностичната стойност от провеждане на TTT и да се проследи ефектът от поставянето на правилна диагноза и прилагането на специфично поведение върху честотата на рецидивите.

Материал и методи

Изследвана група

За периода 10.2011-04.2014 г. са изследвани 36 деца на средна възраст 15 години (от 11 до 17 години). Изходните характеристики в изследвана група деца са представени в таблица 1.

Таблица 1. Изходни характеристики в изследваната група

Параметър	Разределение
Възраст (години) – средна стойност ± СО	14.8 ± 1.9
Пол – момичета / момчета – брой (%)	25 (69%) / 11 (31%)
Индекс на телесна маса (kg/m^2) – средна стойност ± СО	21.6 ± 4
Наднормено тегло – брой (%)	3 (8%)
Тютюнопушене – брой (%)	6 (17%)

СО – стандартно отклонение

Диагностични методи

Децата са насочвани към Детска кардиологична клиника на Националната кардиологична болница по повод епизод на синкоп (в някои случаи – пресинкопи). Част от пациентите са били хоспитализирани в други клиники преди настоящата хоспитализация.

Към основните диагностични методи спадат щателната анамнеза относно синкопалните епизоди, преглед и електрокардиограма (ЕКГ). При по-голяма част от децата са извършени ехокардиография (ЕхоКГ) и холтер-ЕКГ изследване. В една съществена част от групата са проведени неврологични изследвания преди насочване към клиниката – електроенцефалограма (ЕЕГ), компютър-томография (CT) на глава и магнитнорезонансно изследване (MRI) на глава.

Към останалите диагностични методи, прилагани при част от децата по време на престоя в клиниката или предварително, спадат: амбулаторно мониториране на АН – холтер RR, стрес-ЕКГ тест с физическо натоварване, доплер-сонография на каротидни артерии, ехография на коремни органи, хормони на щитовидна жлеза и електрофизиологично изследване (ЕФИ).

Тест с наклон на тялото

TTT се провежда в Отделението на неинвазивна функционална и образна диагностика на Националната кардиологична болница. Протоколът, който се използва, е изцяло съобразен с последната версия на Консенсуса за диагностика и поведение при син-

коп [9] и включва: въздържание от хранене поне 4 часа преди изследването; наличен венозен достъп при всички пациенти; подготвителна фаза в легнало положение от 5 min (20 min при венозна канюлация непосредствено преди теста); наклон на тялото под 70 градуса с пасивна фаза от 20 min, медикаментозна провокация с нитро-препарат – впръскване на isosorbide dinitrate 1.25 mg сублингвално на 20-ата минута и обща продължителност от 40 min; възстановителна фаза от най-малко 6 min и колкото е необходимо според състоянието на пациента.

По време на целия тест се осъществява постоянно ЕКГ мониториране. Електрокардиографският запис и автоматичното измерване на артериалното налягане (АН) се повтарят на всеки 5 min или когато е необходимо според състоянието на пациента по време на пасивната част на теста и на всяка минута след медикаментозната провокация. Непосредствено след заемане на ортостатично положение и до третата минута след вертикализиране се провеждат няколко ЕКГ записа и измервания на АН с цел установяване на ортостатична хипотония и синдром на постурална ортостатична тахикардия (POTS). През възстановителната фаза записите са през две минути.

Според предизвикването или не на синкоп по време на ТТТ и реакцията на АН и сърдечната честота (СЧ) се дефинират следните типове на отговор [2, 8] – таблица 2.

Таблица 2. Типове отговор по време на ТТТ

Отговор / диагноза	Характеристика
Вазодепресорен синкоп	АН спада до систолна стойност < 60 mm Hg (често не се измерва). СЧ по време на синкоп не спада повече от 10% от пиковата стойност
Кардиоинхибиторен синкоп без асистолия	СЧ спада до камерна честота < 40 уд./min за повече от 10 s, но без асистолия > 3 s. АН се понижава преди спада на СЧ
Кардиоинхибиторен синкоп с асистолия	Асистолия > 3 s; спадът на СЧ предшества или съвпада с понижението на АН
Смесен синкоп	СЧ спада по време на синкопа, но камерната честота не достига < 40 уд./min, или достига < 40 уд./min за < 10 s, със или без асистолия < 3 s. АН се понижава преди спада на СЧ.
Инициална ортостатична хипотония	Спад на АН при заемане на ортостатично положение > 40 mm Hg, със спонтанно и бързо нормализиране, така че периодът на хипотония и субективна симптоматика е < 30 s
Класическа ортостатична хипотония	Спад на систолното АН ≥ 20 mm Hg и на диастолното АН ≥ 10 mm Hg в рамките на 3 минути след заемане на ортостатично положение
Късна (прогресивна) ортостатична хипотония	Бавно и прогресивно спадане на систолното АН след третата минута от заемане на ортостатично положение
POTS	Увеличение на СЧ с > 30 уд./min или СЧ > 120 уд./min след заемане на ортостатично положение, придружено от субективна симптоматика и вариабилност на АН
Отрицателен ТТТ	Не се провокира синкоп, ортостатична хипотония или POTS

Етични съображения

Преди провеждане на ТТТ един от родителите на детето подписва информирано съгласие за осъществяне на теста. Изследването е в съгласие с Декларацията от Хелзинки.

Статистически анализ

Разпределението на количествените променливи изследвахме с помощта на теста на Колмогоров–Смирнов (Kolmogorov–Smirnov). Нормално разпределените данни са представени като средна стойност и стандартно отклонение (СО), докато данни с различно от нормалното разпределение – като медиана и отстояние между квартилите (разлика между 25-ия и 75-ия персентил). Качествените променливи са представени като процентно съотношение. При сравнение на параметри между две групи е използван t-тест за независими променливи при нормално разпределение на данните. Корелационната зависимост между анамнеза, насочваща към синкоп, и положителен отговор при ТТТ изследвахме с помощта на Pearson корелационен коефициент за нормално разпределени данни. Стойности на $p < 0.05$ се приемат като статистически значими. Всички анализи са проведени с помощта на SPSS версия 13.0 за Windows.

Резултати

Диагностичен подход

Седем деца от групата (19%) са насочени за провеждане на ТТТ по повод пресинкопи, а останалите 29 (81%) – по повод на синкопи. Средният брой на синкопални епизоди през живота на децата

е 9.3 ± 13.3, като за последните шест месеца епизодите са 5.8 ± 11.4. При шест от изследваните пациенти (21%) синкопите са социалнозначими, което дефинираме тогава, когато в резултат на сипкопите детето се е наранило, спряно е от активна спортна дейност или е поставена диагноза епилепсия и е започната антиепилептична терапия, без ефект върху честотата на синкопите (такъв е случаят при три от децата).

Известно е, че анамнезата е ключов фактор към поставянето на диагнозата рефлексномедииран синкоп. В изследваната от нас група анамнеза, насочваща към наличие на рефлексномедииран синкоп, е налична при 23 (64%) от децата. Само при 13 (57%) от тях обаче резултатът от ТТТ е положителен (провокира се синкоп), докато при останалите 10 (43%) ТТТ е отрицателен. От общо 19 положителни резултата по време на ТТТ, 13 (69%) са при деца с анамнеза, предполагаща наличие на рефлексен синкоп, а от 17-те ТТТ с отрицателен резултат, 10 (59%) са при пациенти, при които в резултат на анамнезата бихме очаквали провокиране на рефлексен синкоп с ТТТ. При провеждането на корелационен анализ между наличието на анамнезата, насочваща към рефлексен синкоп, и отговора по време на ТТТ, не се установи значима зависимост между двата показателя в изследваната група (p = 0.58).

Преди насочване за ТТТ в изследваната група са били проведени значителен брой диагностични тестове – таблица 3.

Трябва да се отбележи фактът, че нито едно от проведените над 120 изследвания в групата от 36 деца не дава обяснение за причините за синкоп.

Таблица 3. Проведени диагностични тестове в изследваната група преди ТТТ

Диагностичен тест	Деца с проведен тест – брой (%)	Деца с > 1 път провеждане на дадения тест – брой (%)
Ехокардиография	28 (78%)	–
Холтер-ЕКГ	27 (75%)	6 (17%)
Електроенцефалограма	20 (56%)	5 (14%)
MRI на глава	2 (6%)	–
CT на глава	8 (22%)	1 (3%)
Доплер-сонография на каротидни артерии	2 (6%)	–
Стрес-ЕКГ тест	5 (14%)	–
Холтер артериално налягане	2 (6%)	–
Електрофизиологично изследване	1 (3%)	–
Ехография на коремни органи	1 (3%)	–
Хормони на щитовидна жлеза	10 (28%)	–

Резултати от ТТТ и поведение

Резултатът от ТТТ е положителен при 19 от децата (53%): вазодепресорен тип на реакция при 6 деца (32%), кардиоинхибиторен – 2 (11%), и смесен – 11 (57%). При 3 от децата (8%) се наблюдава ортостатична хипотония, която при две от тях прогресира до синкоп. При други три се диагностицира POTS, комбиниран с рефлексен синкоп при едно от тях. Общо при 22 от децата (61%) проведеният ТТТ довежда до поставянето на етиологична диагноза на синкопите – табл. 4.

Таблица 4. Брой деца с различен тип реакция по време на ТТТ

	Вазодепресорен синкоп	Кардиоинхибиторен синкоп	Смесен синкоп	Без провокация на синкоп	Общо	Диагноза
Без други хемодинамични промени	4	2	10	17		
Ортостатична хипотония	1		1	1	3	Ортостатична хипотония със или без провокация на синкоп – 3 (8%)
POTS	1			2	3	POTS със или без провокация на синкоп – 3 (8%)
Общо	**6**	**2**	**11**			
Диагноза	Рефлексен синкоп – 19 (53%)					Поставена диагноза при 22 деца (61%)

Установяването на етиологията на синкопите при по-голяма част от изследваните деца позволява предприемането на специфично поведение. То включва: успокояване на родителите и децата и обяснение на същността на състоянието, осигуряване на адекватен циркулиращ обем кръв чрез

повишен прием на течности, избягване на рязко изправяне, на продължително стоене в неподвижно изправено положение и на други провокиращи моменти според конкретната ситуация, разпознаване на пресинкопалната симптоматика и реагиране със заемане на легнало/седнало положение. При липса на ефект от посочените поведенчески прийоми се препоръчва носене на ластични чорапи и тренировки с наклон на тялото.

При кардиоинхибиторен синкоп с изразена асистолия се препоръчва имплантация на двукухинен кардиостимулатор, което е осъществено при едно от децата с всекидневни синкопи и изразена кардиоинхибиторна реакция по време на ТТТ.

Проследяване

При 32 от децата с проведен ТТТ преди > 1 месец се проведе проследяване. Девет деца са загубени за проследяване. При останалите 23 пациенти (17 с поставена диагноза и 6 без такава) средният период на проследяване беше 9.3 ± 8.1 месеца.

За този период при децата с поставена диагноза и приложено специфично поведение рецидив на синкоп е наблюдаван само при едно дете (6%), в сравнение с групата без поставена диагноза, в която синкопи продължават да се регистрират при половината (3) от децата – $p = 0.04$.

Обсъждане

Синкопът представлява често срещана причина за търсене на лекарска помощ в детска възраст. При около една трета от населението е налице анамнеза за синкоп в определен момент от живота, като при поне 15% от децата се наблюдава епизод на синкоп до края на второто десетилетие от живота [10]. Обикновено първият епизод на синкоп настъпва от 10- до 30-годишна възраст, като при 47% от жените и 31% от мъжете този епизод е на около 15-годишна възраст [4].

Рецидивиращите епизоди на синкоп при децата имат голямо социално отражение – те повлияват адаптацията на децата в обществото, обучителния процес, стават причина за отказ от активна спортна дейност и т.н. Синкопът в детска възраст повлиява съществено качеството на живот не само на децата, но и на техните родители, учители, треньори и възпитатели.

Настоящото проучване представлява първият за България опит за системно изследване с ТТТ на деца с анамнеза за синкоп, с проспективно включване на пациенти и проследяване. Установява се, че синкопите в детска възраст често имат значимо социално отражение поради невъзможност за достигане до правилната диагноза, поставяне на грешна диагноза (епилепсия), липса на подходящо лечение и чести рецидиви, които нарушават нормалното развитие на детето и социалната му адаптация.

Оказва се, че анамнезата при децата не може да ни насочи (да предскаже достоверно) отговора по време на ТТТ, което подчертава самостоятелната диагностична стойност на ТТТ в тази възрастова група.

Въпреки наличието на специализирано ръководство на Европейското кардиологично дружество за поведение при пациенти със синкоп [9], голяма част от децата с това състояние са подложени на неподходящи диагностични тестове, честотата на неправилно поставена диагноза или липсата на такава остава висока, а разходите за здравеопазване и социалният товар върху семействата и близките на засегнатите расте.

При изследваната от нас група деца са проведени значителен брой диагностични тестове (някои от тях повтаряни неколкократно) преди насочване към ТТТ. Резултатите от всички тези тестове са отрицателни, т.е. отхвърлящи съответната диагноза. Това, което се препоръчва в настоящото ръководство за поведение при синкоп, е отхвърляне на структурно сърдечно заболяване преди насочване към ТТТ [9]. Това оправдава провеждането на ехокардиография, въпреки че в изследваната от нас група такава липсва при 22% от децата. Холтер-ЕКГ се препоръчва тогава, когато епизодите на синкоп са свързани със субективно усещане за ритъмно нарушение (при изследваните деца холтер-ЕКГ е проведена при почти всички пациенти, въпреки липсата на подобна анамнеза). Прави впечатление високият брой неврологични изследвания (ЕЕГ, CT и MRI на глава) в нашата група, които би трябвало да се провеждат единствено тогава, когато описанието на синкопалния епизод насочва към епилептичен припадък. Проблемът, свързан с провеждането на голямо количество диагностични тестове с малка реална диагностична стойност, е характерен не само за България, а дори и за страни като САЩ [7].

Трябва да се отчете фактът, че конвулсии/гърчове могат да се наблюдават при всяка форма на синкоп, свързана с мозъчна хипоксия, и че те не са специфичен белег на епилепсия [6]. Затова ТТТ се счита като много полезен метод за диференциална диагноза между епилепсия и синкоп, протичащ с конвулсии [5, 9].

При близо две трети от децата проведеният ТТТ помага да се достигне до окончателна диагноза. Това от своя страна позволява да се предприеме специфично лечение. От съществено значение е, че при тази част от децата, при които е поставена диагноза и е предприето специфично лечение, честотата на рецидивите на синкопи при проследя-

ване е значително по-ниска в сравнение с децата, при които не се достига до диагноза. Намаление на честотата на синкопите след провеждане на ТТТ е доказано и от други авторски групи [11].

Заключение

Синкопите в детска възраст често имат значимо социално отражение. Анамнезата при децата не е достатъчно информативен метод за ориентация по отношение на етиологията на синкопа. При близо две трети от пациентите провеждането на ТТТ води до поставянето на точна диагноза и до предприемането на специфично поведение. Установяването на етиологията на синкопа и прилагането на подходящо лечение води до съществено понижение на честотата на рецидивите при проследяване.

Не е декларираи конфликт на интереси

Библиография

1. Benditt, D. G., D. W. Ferguson, B. P. Grubb et al. Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology. – J. Am. Coll. Cardiol., **28**, 1996, 263-275.

2. Brignole, M., C. Menozzi, A. Del Rosso et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal Syncope International Study. – Europace, **2**, 2000, № 1, 66-76.

3. Colman, N., K. Nahm, K. S. Ganzeboom et al. Epidemiology of reflex syncope. – Clin. Auton. Res., **14**, 2004, (Suppl 1), i9-i17.

4. Ganzeboom, K. S., N. Colman, J. B. Reitsma et al. Prevalence and triggers of syncope in medical students. – Am. J. Cardiol., **91**, 2003, 1006-1008.

5. Grubb, B. P. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. – Am. J. Cardiol., **84**, 1999, 30-90.

6. Ikiz, M. A., I. I. Cetin, F. Ekici et al. Pediatric syncope: is detailed medical history the key point for differential diagnosis? – Pediatr. Emerg. Care, **30**, 2014, № 5, 331-334.

7. Johnson, E. R., S. P. Etheridge, L. L. Minich et al. Practice variation and resource use in the evaluation of pediatric vasovagal syncope: are pediatric cardiologists over-testing? – Pediatr. Cardiol., **35**, 2014, № 5, 753-758.

8. Kurbaan, A. S., A. C. Franze´n, T. Williams et al. Usefulness of tilt test-induced patterns of heart rate and blood pressure using a two stage protocol with glyceryl trinitrate provocation in patients with syncope of unknown origin. – Am. J. Cardiol., **84**, 1999, 665-670.

9. Moya, A., R. Sutton, F. Ammirati et al. for the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). – EHJ, **30**, 2009, 2631-2671.

10. Scott, W. A. Evaluating the child with syncope. – Pediatr. Ann., **20**, 1991, 350-359.

11. Tanrıverdi Yılmaz, S., K. Binnetoğlu, K. Babaoğlu et G. Altun. Predictors of vasovagal syncope recurrence in children and adolescents and value of head-up tilt table test. – Anadolu. Kardiyol. Derg., **13**, 2013, № 7, 688-694.

ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ
Българска кардиология
том XX, 2014, № 3

СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ АНГИОГРАФСКИ И ИНТРАВАСКУЛАРНИ АНАТОМИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ СТЕПЕНТА НА КОРОНАРНИТЕ СТЕНОЗИ

Пл. Гацов

Клиника по кардиология, УБ „Лозенец" – София

COMPARISON BETWEEN ANGIOGRAPHICAL AND INTRAVASCULAR ANATOMICAL PARAMETERS IN ESTIMATION OF THE SEVERITY OF CORONARY STENOSES

Pl. Gatzov

Clinic of Cardiology, UH „Lozenets" – Sofia

Резюме: Коронарната ангиография е най-често използваният метод за оценка на коронарната анатомия при болните с исхемична болест на сърцето (ИБС). Визуалната (окомерна) оценка на степента на стенозите при коронарните артери (КА), макар и най-често използвана, има своите недостатъци. Количествената коронарна ангиография – QCA, и вътресъдовият ултразвук – IVUS, дават обективна оценка за степента на стеноза и размерите на КА. Нашето проучване имаше за цел да сравни резултатите от тези три метода при междинни по степен стенози. Установихме, че визуално определена, стенозата е по-високостепенна от определената с QCA (54,69 ± 15,14% спрямо 42,64 ± 11,18%, p < 0,001) и че стенозата, оценена с IVUS, също е по-високостепенна от тази с QCA (51,88 ± 14,81% спрямо 42,91 ± 9,12, p < 0,001). Разликата между окомерната и IVUS оценка на степента на стенозата обаче е несигнификантна при артериите ЛАД, Лсх ДКА, като само при стенозата на ствола на ЛКА IVUS показва по-високи стойности. Измерените с IVUS стойности на минималния луменен диаметър са по-големи от измерените с QCA (2,09 ± 0,38 спрямо 1,76 ± 0,43, p < 0,001). В заключение: в сравнение с IVUS, QCA показва по-ниска степен на стенозата и по-малки стойности на минималния луменен диаметър на КА. Визуално (окомерно) оценената степен на стенозата се приближава максимално до определената с IVUS.

Ключови думи: исхемична болест на сърцето, коронарна ангиография, количествена коронарна ангиография, вътресъдов ултразвук

Адрес за кореспонденция: Доц. Пламен Гацов, дм, Клиника по кардиология, УБ „Лозенец", ул. „Козяк" № 1, 1407 София, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

Summary: Coronary angiography is the most frequently used method to assess the coronary anatomy in patients with ischemic heart disease (IHD). The visual estimation of the stenosis severity of the coronary arteries is still mostly used, but it has limitations. The quantitative coronary angiography (QCA) and intracoronary ultrasound (IVUS) give an objective estimation of stenosis severity and vessel dimensions. In our study we aimed to compare the results of those three methods in intermediate coronary lesions. We have found that visually estimated severity of stenosis is higher than that estimated by QCA (54,69 ± 15,14% vs. 42,64 ± 11,18%, p < 0,001) and the stenosis severity estimated by IVUS is also higher than by QCA (51,88 ± 14,81% vs. 42,91 ± 9,12, p < 0,001). However, the difference between visually estimated and by IVUS severity of stenosis was not significant in the arteries LAD, Lcx and RCA, and only in the left main stenosis, IVUS estimation shows higher numbers. The IVUS - measured minimal luminal diameter was larger than QCA - measured (2,09 ± 0,38 vs. 1,76 ± 0,43, p < 0,001). In conclusion: in comparison with IVUS, QCA shows less stenosis severity and smaller minimal lumen diameter in coronary arteries. The visually estimated stenosis severity is maximally close to that estimated by IVUS.

Key words: ischemic heart disease, coronary angiography, quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound

Address for correspondence: Assoc. Prof. Plamen Gatzov, MD, PhD, Clinic of Cardiology, UH "Lozenets", 1, Kozyak St., Bg – 1407 Sofia, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

Увод

Коронарната ангиография с контрастни йод-съдържащи вещества е най-често използваният метод за изследване на анатомията на съдовете при исхемична болест на сърцето (ИБС). В ежедневната практика чрез коронарография се определя степента на атеросклеротичните стеснения на коронарните артерии, като най-често това става от оператора, който визуално (окомерно) определя процента (%) стеснение на съда. Освен явната субективност в преценката, това определяне страда и от редица недостатъци, дължащи се на сложната коронарна анатомия, дифузността на атеросклерозата, наличието на неравности, извивки и разклонения на коронарните артерии и изобразяване само на лумена на съда, без да се отчита неговият действителен размер и наличието на коронарно ремоделиране и дифузни промени [9, 15]. Определянето на степента на стенозата от повече оператори преодолява само частично проблема [12]. По тази причина са разработени множество методи за подобряване точността на оценката на анатомичните изменения, като количествена коронарна ангиография (quantitative coronary angiography – QCA), вътресъдовия ултразвук (intravascular ultrasound – IVUS), оптично-кохерентната томография (optical coherence tomography – OCT), ядрено-магнитния резонанс и др. [11, 16, 17, 21]. Визуалната оценка е сравнявана с тази от QCA в множество проучвания, с различни резултати. Като цяло се налага впечатлението, че в сравнение с QCA окото може да дава както по-тежка, така и по-лека степен на стенозата, в зависимост от различни фактори, като степен на стенозата (подценяване при по-леките и надценяване при по-тежките стеснения), клиничната ситуация (надценяване преди PTCA и подценяване след PTCA) и др. [3, 5, 18]. Изтъква се важният научен потенциал, който носи количествената компютърна коронарография като обективен количествен метод за измервания на КА, и практическата ù стойност за намаляване на ненужните коронарни интервенции [8]. Независимо от това визуалната оценка не е изоставена и се използва в различни големи клинични проучвания [19, 20]. Изтъкват се също и недостатъците на QCA за определяне размерите на КА и степента на стенозата, преди всичко поради изобразяването само на лумена на артерията, без да е известно състоянието на стената ù, зависимостта от правилната калибрация и т.н.

Точността на съдовите измервания с помощта на вътресъдовия ултразвук (IVUS) е доказана, стандартизирана и сравнена с ангиографските находки в редица проучвания [10, 13, 14].

Няма достатъчно сравнителни проучвания обаче, които да покажат ясна съпоставка между тези най-често използвани в ежедневната практика методи за оценка на коронарната анатомия – визуална, QCA и IVUS.

Цел

Цел на настоящото проучване беше да се сравнят резултатите от визуалната, QCA и IVUS оценка на коронарните артерии при болни с ИБС и с междинни по степен (стеснение на диаметъра на артерията от 40 до 70%) коронарни стенози.

Материал и методи

Клинични данни. За поставяне на диагнозата стабилна стенокардия и остър миокарден инфаркт (ОМИ) със ST-елевация бяха използвани критериите, залегнали в ръководството на Европейското кардиологично дружество [6, 7]. За определяне на типа на исхемичната болест при пациентите бяха използвани: при стабилна стенокардия – степените по Канадската класификация, а при при острия коронарен синдром без ST-елевация – класификацията на Braunwald за нестабилна стенокардия [4].

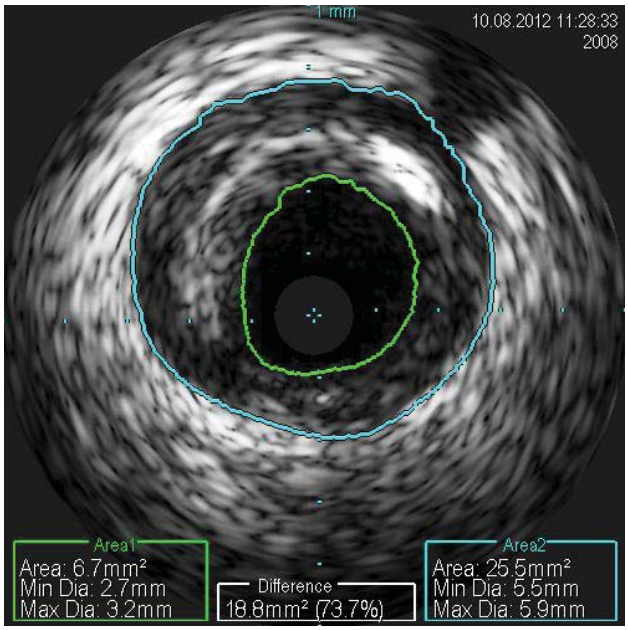
Коронарна ангиография. Диагностичната коронарна артериография се извършваше по стандартен за катетеризационната лаборатория начин. Изобразяването на ЛКА става в най-малко 4 взаимно ортогонални проекции, а на ДКА – в най-малко 2 ортогонални проекции. При нужда, се извършва ангиография в допълнителни проекции за най-ясно изобразяване на интересуващите ни участъци от КА – коронарните стенози, бифуркациите и участъците за измерване на референтните размери на съда.

Визуална (окомерна) оценка на степента на стенозата. След извършването на диагностичната коронарография, ангиографският филм беше разглеждан от двама опитни интервенционални кардиолози. Степента на атеросклеротичните стенози на КА се определяше окомерно чрез консенсус между двамата. При преценка за наличие на междинни по степен стенози – стеснение на диаметъра на КА от 40 до 70%, се извършваше и количествена корнарна ангиография (ККА – quantitative coronary angiography – QCA) на стенозите, представляващи интервенционален или евентуално оперативен интерес.

Количествена коронарна ангиография (ККА). Използвана е ККА, фабрично приложена към софтуера на апарата за ангиографски изследвания Innova 2000 (General Electric Company, USA). Начинът на самото измерване е описан подробно в предишни публикации [1, 2]. Калибрирането на системата ста-

ваше по съответно използвания при ангиографията диагностичен, или въвеждащ катетър. Основните измервани показатели са: диаметър (mm) и площ (mm^2) на референтния сегмент, диаметър (mm) и площ (mm^2) на лумена на най-стеснения сегмент на стенозата (минимален луменен диаметър – minimal lumen diameter – MLD, и минимална луменна площ – minimal lumen area – MLA), идеален луменен диаметър (изчислява се от системата), степен на стенозата, като % от диаметъра и % от площта на референтния сегмент, и дължина на стенозата (mm).

IVUS измервания. За извършвания на вътресъдовите анатомични измервания беше използван апарат **Volcano s5** и **IVUS катетри** с електронен (неподвижна циркулярна редица) сектор-скен от вида Eagle Eye Gold и Eagle Eye Platinum. Изтеглянето на IVUS-катетъра по време на записа ставаше с автоматична система (automatic pull-back system), или на ръка, по преценка на оператора. При извършването на измерванията от записа, се използваше първо програмата за автоматично очертаване на вътрешния и външен контур на артерията, а при незадоволителен резултат (неточно очертаване от апарата), операторът ръчно коригираше контурите. Апаратът изчислява следните показатели: Area 1 (лумен на артерията) – площ в mm^2, с минимален и максимален диаметри в mm; Area 2 (външен контур на артерията) – площ в mm^2, минимален и максимален диаметри в mm; Difference – каква част представлява площта на лумена спрямо общата площ на артерията в % (стеснение на площта – %) (фиг. 1).



Фиг. 1. Автоматично определяне на основните измервани показатели с IVUS

С ръчно направляван калипер могат да се измерят разстоянията между произволни точки на артерията и да се изчисли стеснението на артерията като % от диаметъра ù във всяко избрано сечение.

Статистически методи. Статистическият анализ на резултатите беше извършен със статистически пакет SPSS 17. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието $p < 0.05$.

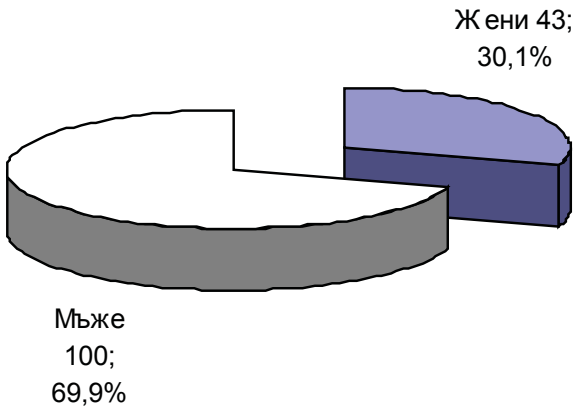
Резултати

Изследван контингент болни. В проучването бяха включени болни с клинични данни за ИБС и показания за коронарография, изследвани в катетеризационната лаборатория на УБ „Лозенец" – София. При всички тях беше извършена селективна коронарна ангиография и при наличие на междинни по степен стенози (стеснение на диаметъра на съда от 40 до 70% по визуална оценка) бяха извършени ККА и вътресъдова оценка (IVUS) за допълнително уточняване степента на стенозата.

За сравнение с основната група бяха анализирани и резултатите от коронарографските и ККА изследвания на 10 болни, изследвани инвазивно в катетеризационната лаборатория на МБАЛ – Пазарджик. При тях е извършена само ангиографска визуална и ККА оценка на степента на стенозите, без да са използвани вътресъдови методи.

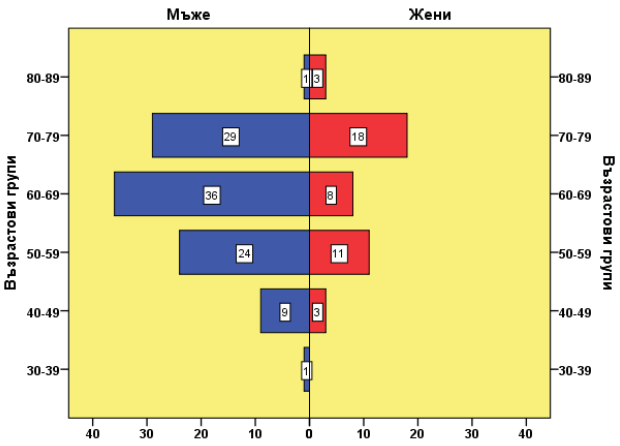
Демографски показатели

В проучването са участвали 143 лица на средна възраст 64,02 ± 10,22 год. в диапазона 31-84 год., изследвани в УБ „Лозенец", от които 100 (69,9%) мъже и 43 (30,1%) жени (фиг. 2).



Фиг. 2. Разпределение на изследвания контингент според пола

Възрастовата група с най-голяма численост (36) при мъжете е 60-69 год., следвана от 70-79 години (29 души), а с най-малка – по 1 човек – 30-39 и 80-89 год. При жените най-многочислена (18 лица) е възрастова група 70-79 години, следвана от 50-59 години (11 души), а най-малобройни са групите на 40-49- и 80-89-годишните с по трима представители (фиг. 3).



Фиг. 3. Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи

Клинична характеристика на групата. При всички 143-ма болни са определени видът на ИБС и тежестта (класът) на стенокардията, съгласно стандартните класификации. В изследваната група, проучвайки контингента по диагнози, установихме, че най-често срещаната диагноза е стабилна стенокардия II ФК – при 51 (36%) от включените в извадката, следвана от стабилна стенокардия III ФК – при 37 (26%). Три от диагнозите – нестабилна стенокардия, стабилна стенокардия IV ФК и МИ без ST-елевация, са представени с единични случаи (табл. 1).

Таблица 1. Разпределение на участниците в проучването по диагноза

Диагноза	Брой	%	Sp
Стабилна стенокардия II ФК	51	35,7	4,0
Стабилна стенокардия III ФК	37	25,9	3,7
Нестабилна стенокардия клас 1 по Браунвалд	16	11,2	2,6
Нестабилна стенокардия клас 2 по Браунвалд	11	7,7	2,2
Други	10	7,0	2,1
Стабилна стенокардия I ФК по Канадската класификация	5	3,5	1,5
Нестабилна стенокардия клас 3 по Браунвалд	5	3,5	1,5
Стабилна стенокардия	2	1,4	1,0
МИ със ST-елевация	3	2,1	1,0
Нестабилна стенокардия	1	0,7	0,7
Стабилна стенокардия IV ФК	1	0,7	0,7
МИ без ST-елевация	1	0,7	0,7
Общо	**143**	**100,0**	

В зависимост от броя на артериите с ангиографски стенози (стеснение на диаметъра на артерията с ≥ 40%), болните бяха разделени на лица с едно-, дву- и триклоново засягане, като към това бе прибавено и евентуално наличие на стволова стеноза (табл. 2).

Таблица 2. Разпределение на участниците в проучването според засягането на клоновете от коронарната болест

Показател	Брой	%	Sp
Едноклоново засягане	57	39,9	4,1
Двуклоново засягане	38	26,6	3,7
Триклоново засягане	25	17,5	3,2
Триклоново засягане плюс ствол	8	5,6	1,9
Едноклоново засягане плюс ствол	7	4,9	1,8
Двуклоново засягане плюс ствол	5	3,5	1,5
Без стенози	2	1,4	1,0
Изолирана стволова стеноза	1	0,7	0,7
Общо	**143**	**100,0**	

На табл. 3 е представен броят на болните със стеноза на различните артерии.

Таблица 3. Разпределение на участниците в проучването по наличие на стеноза в отделните артерии

Показател	Брой	%	Sp
ЛАД	116	81,1	3,3
ДКА	73	51,0	4,2
Лсх	61	42,7	4,1
Ствол на ЛКА	23	16,1	3,1

Сравнение между показателите от визуална, QCA и IVUS оценка на КА

За всички изследвани артерии бяха сравнени резултатите от визуалната (окомерна), QCA и IVUS оценка на една и съща стеноза.

При сравнението на измерените по различните способи (QCA, IVUS) напречни размери на артериите се използваха сходни по смисъл показатели. Например сравнени бяха минималният луменен диаметър на артерията в мястото на най-голяма стеноза, измерен с IVUS и с QCA. Що се касае до видимо здравите ангиографски участъци на артерията, взети за референтни (сравнителни), те бяха сравнени с максималния външен диаметър на съда в участъка на стенозата, измерен с IVUS, като най-близък по смисъл показател.

Бяха сравнени помежду им и резултатите от измерването на стеснението на диаметъра на артерията в % при визуална (окомерна стеноза), QCA (стеснение на диаметъра – QCA) и IVUS оценка (стеснение на диаметъра – IVUS), като най-често използвани в ежедневната практика.

Резултатите са представени в табл. 4-9.

Таблица 4. Сравнителен анализ между окомерна стеноза и стеснение на диаметъра – QCA

Артерия	Брой	Окомерна стеноза (%)		Стеснение на диаметъра – QCA (%)		p
		$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	
ЛК ствол	7	47,14	11,50	38,27	9,58	–
ЛАД	90	53,56	16,88	41,91	11,60	< 0,001
Лсх	24	52,71	21,26	45,16	14,72	0,004
ДКА	50	55,18	19,75	45,83	13,36	< 0,001
Общо	**120**	**54,69**	**15,14**	**42,64**	**11,18**	**< 0,001**

* артерия ЛК ствол не участва в анализа поради липса на статистическа представителност.

Таблица 5. Сравнителен анализ между окомерна стеноза и стеснение на диаметъра – IVUS

Артерия	Брой	Окомерна стеноза (%)		Стеснение на диаметъра – IVUS (%)		p
		$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	
ЛК ствол	14	45,36	4,99	48,61	7,83	0,025
ЛАД	59	53,56	16,51	51,24	13,61	0,064
Лсх	11	57,73	17,80	52,50	22,38	0,179
ДКА	24	52,08	12,24	47,18	6,20	0,116
Общо	83	56,56	13,73	60,92	15,50	0,013

Таблица 6. Сравнителен анализ между стеснение на диаметъра – QCA, и стеснение на диаметъра – IVUS

Артерия	Брой	Стеснение на диаметъра – QCA (%)		Стеснение на диаметъра – IVUS (%)		p
		$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	
ЛК ствол	5	36,63	11,03	53,68	9,39	–
ЛАД	48	41,84	10,73	51,82	12,09	< 0,001
Лсх	7	42,31	4,51	50,49	15,16	–
ДКА	21	42,68	11,23	47,15	6,32	0,085
Общо	**72**	**42,91**	**9,12**	**51,88**	**14,81**	**< 0,001**

* артерии ЛК ствол и Лсх не участват в анализа поради липса на статистическа представителност.

Таблица 7. Сравнителен анализ между окомерна стеноза и стеснение на диаметъра – QCA, при болните от Пазарджик и основната група

Група	Брой	Окомерна стеноза (%)		% стеноза диам. QCA		P	Разлика	
		$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD		$\overline{X}$	SD
Пазарджик	10	58,89	16,73	39,11	12,32	0,001	19,78	11,52
Основна група	120	54,69	15,14	42,64	11,18	< 0,001	12,05	12,31
							p = 0,070	

Таблица 8. Сравнителен анализ между минимален луменен диаметър – QCA, и минимален луменен диаметър – IVUS

Артерия	Брой	Минимален луменен диаметър – QCA (mm)		Минимален луменен диаметър – IVUS (mm)		p	Разлика между минимален луменен диаметър от QCA и от IVUS (mm)	
		$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD		$\overline{X}$	SD
ЛК ствол	6	2,65	0,70	2,45	0,44	–	0,20	0,51
ЛАД	43	1,74	0,42	2,01	0,36	< 0,001	-0,28	0,50
Лсх	5	1,57	0,42	2,00	0,34	–	-0,43	0,32
ДКА	16	1,88	0,38	2,26	0,46	0,001	-0,38	0,38
Общо	**62**	**1,76**	**0,43**	**2,09**	**0,38**	**< 0,001**	**-0,33**	**0,45**

* артерии ЛК ствол и Лсх не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Таблица 9. Сравнителен анализ между проксимален референтен диаметър – QCA, и максимален външен диаметър – IVUS

Артерия	Брой	Проксимален референтен диаметър – QCA (mm)		Максимален външен диаметър – IVUS (mm)		p	Разлика между прокс. реф. диам. – QCA, и макс. външен диам. – IVUS (mm)	
		$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD		$\overline{X}$	SD
ЛК ствол	6	3,92	0,46	5,17	0,68	–	-1,25	0,76
ЛАД	43	3,07	0,61	4,12	0,73	< 0,001	-1,05	0,89
Лсх	5	2,74	0,66	3,66	0,31	–	-0,92	0,59
ДКА	16	3,38	0,65	4,24	0,59	< 0,001	-0,86	0,73
Общо	**62**	**3,13**	**0,59**	**4,20**	**0,69**	**< 0,001**	**-1,06**	**0,83**

*артерии ЛК ствол и Лсх не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

Обсъждане

Въпреки широкото си разпространение и ежедневно прилагане, визуалната (окомерна) преценка за тежестта на една стеноза е субективен метод, който може да пропусне редица особености в коронарната анатомия и може да е подвеждащ, особено при т.нар. гранични по степен стенози. Ние сравнихме окомерната преценка на степента на стенозата с измерената чрез компютризирана количествена коронарна ангиография – QCA, и чрез вътресъдов метод – IVUS. Резултатите показаха, че в сравнение с QCA окомерната оценка системно показва по-висока степен на стенозата във всички коронарни артерии. Измерената с IVUS степен на стеноза също е значимо по-висока в сравнение с измерената посредством QCA. По този начин се оказа, че резултатите от окомерната оценка са твърде близки до тези от IVUS оценката, като разликата е несигнификантна за артериите ЛАД, Лсх и ДКА. Единствено при стеноза на ствола на ЛКА окомерната оценка леко, но статистически достоверно, подценява степента на стенозата. Минималният луменен диаметър също системно и статистически достоверно е по-нисък при измерванията с QCA, отколкото с IVUS. Единствено при стволовата стеноза, той е по-голям при QCA измерването, но разликата не достига статистическа значимост. Що се отнася до проксималния референтен диаметър, измерен с QCA, той е значително и достоверно по-нисък от максималния външен диаметър на съда, измерен с IVUS.

Резултатите на групата от Пазарджик до голяма степен повтарят тези на основната група (табл. 7).

Заключение

При междинни по степен стенози QCA показва по-нисък процент на стеноза, по-малък минимален луменен диаметър и по-малък референтен диаметър на артерията от измерените с IVUS. По този начин, QCA подценява както степента на стенозата, така и действителните размери на съда.

Визуалната (окомерна) оценка на оператора е твърде близка до тази с IVUS, като единствено при ствола на ЛКА окото може да подцени степента на стенозата.

Не е декларираи конфликт на интереси

Библиография

1. Гацов, П. Влияние на колатералните съдове и на някои хипотензивни медикаменти върху коронарния кръвоток при едноклонова коронарна болест. Дисертационен труд за присъждане на научната и образователна степен „доктор". С., 2005.
2. Гацов, П. Коронарен кръвоток. С., „Арсо", 2006.
3. Aschermann, M. et J. J. Ferguson. Visual and quantitative evaluation of coronary findings in patients with percutaneous transluminal coronary angiography. – Vnitr. Lek., **39**, 1993, № 7, 645-650.
4. Braunwald, E. Heart disease. A textbook of Cardiovascular medicine. 7th Edition. W. B. Saunders company, USA.
5. Desmet, W., J. Willems, J. Van Lierde et al. Discrepancy between visual estimation and computer-assisted measurementof lesion severity before and after coronary angioplasty. – Cathet. Cardiovasc. Diagn., **31**, 1994, № 3, 192-198.
6. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. – Eur. Heart J., **33**, 2012, 2569-2619.
7. ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. – Eur. Heart J., **34**, 2013, № 38, 2949-3003.
8. Garrone, P, Biond-Zoccai G, Salvetti I. et al. Quantitative coronary angiography in the current era: principle and applications. – J. Interv. Cardiol., **22**, 2009, № 6, 527-536.
9. Glagov, S., E. Weisenberg et C. K. Zarins et al. Compensatory enlargement of various human atherosclerotic arteries. – NEJM, **316**, 1987, 1371-1375.
10. Jensen, L. O., P. Thayssen, G. S. Mintz et al. Comparison of intravascular ultrasound and angiographic assessment of coronary reference segment size in patients with type 2 diabetes mellitus. – Am. J. Cardiol., **101**, 2010, 590-595.
11. Keane, D., J. Haase, C. I. Slager et al. Comparative validation of quantitative coronary angiography systems. Results and

implications from a multicenter study using a standardized approach. – Circulation, **91**, 1995, 2174-2183.

12. K u s s m a u l , W. G. 3rd, R. L. Popp et J. Norcini. Accuracy and reproducibility of visual coronary artery stenosis estimates using information from multiple observers. – Clin. Cardiol., **15**, 1992, № 3, 154-162.

13. M c D a n i e l , M. C., P. Eshtehardyi et F. J. Sawaya. Contemporary clinical applications of coronary imtravascular ultrasound. – J. Am. Coll. Cardiol., **4**, 2011, № 11, 1155-1167.

14. M i n z , G. S., S. E. Nissen, W. D. Andersen et al. ACC clinical expert consensus on standards for acquisition measurement and reporting of intravascular ultrasound studies: a report of the ACC Task Force on clinical experts consensus documents. – J. Am. Coll. Cardiol., **37**, 2001, 1478-1492.

15. M i n t z , G., J. A. Painter, A. D. Pichard et al. Atherosclerosis in angiographically “normal” coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. – J. Am. Coll. Cardiol., **25**, 1995, 1479-1985.

16. R e i b e r , J. H. C., B. Goedhart, G. J. Brand et al. Quantitative coronary angiography: current status and future. – Heart Vessels, **812**, 1997, 201-211.

17. R e i b e r , J. H. C. In vivo comparison of different quantitative edge detection systems used for measuring coronary arterial diameters. – Cathet. Cardiovasc. Diagn., **34**, 1995, 81.

18. S t i e l , G. M., G. K. Lund, K. P. Schaps, et al. Visual estimation or quantitative measurement of coronary stenoses: significance of „prima vista” PTCA. – Z. Kardiol., **86**, 1997, № 3, 189-195.

19. T o n i n o , P. A. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary interventions. – N. Engl. J. Med., **360**, 2009, № 3, 213-224.

20. T o n i n o , P. A. et al. Angiographis versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study. Fractional reserve versus angiofraphy in multivessel evaluation. – J. Am. Coll. Cardiol., **55**, 2010, № 25, 2816-2821=

21. Z w e i t , P. M. J. et J. H. C. Reiber. A new approach for the quantification of complex lesion morphology: The gradient field transform; basic principles and validation results. – J. Am. Coll. Cardiol., **24**, 1994, 216-224.

сп. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ НА

ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

ISSN 1310 – 7488

Списанието се обработва във:

Excerpta Medica

БД Българска медицинска литература

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

Стилова редакция: *Св. Цветанова*

Корекция: *Св. Цветанова и Д. Танчева*

Редакция на англ. резюмета: *В. Колев*

Страниране: *Д. Александрова*

Дизайн на корица: *Д. Николова*

Печатни коли: 6

Печат: "Манта принт" ООД