

СП. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ НА



ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

<i>ГЛАВЕН РЕДАКТОР</i>	<i>EDITOR-IN-CHIEF</i>
Димитър Раев	Dimitar Raev
<i>ЗАМЕСТИК ГЛАВЕН РЕДАКТОР</i>	<i>DEPUTY EDITOR</i>
Пламен Гацов	Plamen Gatzov
<i>РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ</i>	<i>ADVISORY BOARD</i>
Асен Гудев	Assen Goudev
Младен Григоров	Mladen Grigorov
Нина Гочева	Nina Gotcheva
Теменуга Донова	Temenuga Donova
Йото Йотов	Yoto Yotov
Цветана Кътова	Tzvetana Katova
Светла Торбова	Svetla Torbova
Николай Рунев	Nikolai Runev
Божидар Финков	Bojidar Finkov
Маргарита Цонзарова	Margarita Tzonzarova
<i>РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ</i>	<i>EDITORIAL BOARD</i>
Тошо Балабански	Tosho Balabanski
Велислав Бъчваров – Великобритания	Velislav Bachvarov – Great Britain
Панатиотис Вардас – Гърция	Panatiotis Vardas – Greece
Петр Видимски – Чешка република	Petr Vidimski – Czech Republic
Светослав Георгиев	Svetoslav Georgiev
Добромир Гочев	Dobromir Gotchev
Евгени Гошев	Evgeni Goshev
Тихомир Даскалов	Tihomir Daskalov
Стефан Денчев	Stefan Denchev
Надежда Дончева	Nadezhda Doncheva
Юлия Джоргова-Македонска	Julia Jorgova-Makedonska
Серап Ердине – Турция	Serap Erdine – Turkey
Найденка Златарева	Naidenka Zlatareva
Здравка Каменова	Zdravka Kamenova
Корнелия Коцева – Великобритания	Kornelia Koceva – Great Britain
Сотир Марчев	Sotir Marchev
Мария Миланова	Maria Milanova
Валентина Минчева	Valentina Mincheva
Федя Николов	Fedia Nikolov
Атанас Пенев	Atanas Penev
Николай Пенков	Nikolay Penkov
Иво Петров	Ivo Petrov
Арман Постаджиян	Arman Postadjian
Константин Рамшев	Konstantin Ramshev
Хосе Редон – Валенсия, Испания	Josep Redon – Valencia, Spain
Вера Сиракова	Vera Sirakova
Виктор Стратиев – Франция	Viktor Stratiev – France
Снежана Тишева	Snejana Tisheva
Елина Трендафилова	Elina Trendafilova
Диана Трендафилова	Diana Trendafilova
Румяна Търновска-Къдрева	Rumiana Tarnovska-Kadreva
Мария Цекова	Maria Tzekova
Чавдар Шалганов	Chavdar Shalganov

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

<i>М. Господинова, С. Денчев и И. Търнев.</i> Сърдечно засягане при мускулни дистрофии	5
<i>А. Кишева и Й. Йотов.</i> Сърдечна фиброза и роля на галектин-3 в диагностичната и прогностична оценка на сърдечно болните ..	14
<i>П. Николов и Ф. Николов.</i> Прехипертония	20

АВТОРСКИ СТАТИИ

<i>Ж. Чернева, С. Денчев и Р. Чернева.</i> Честота и развитие на нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с остър коронарен синдром	28
<i>Р. Цвеова, Г. Найденова, Р. Кънева, М. Цекова, Г. Начев и В. Митев.</i> Роля на генетичните полиморфизми в гените за инхибитора на плазминогенния активатор тип 1 (PAI-1) и аполипопротеин Е (APOE) при развитието на остър миокарден инфаркт	36
<i>П. Гацов, О. Радев, Г. Генчев и Г. Стамболийски.</i> Времени интервали на действие на интракоронарен натриев нитропрусид, изследвани посредством FFR (fractional flow reserve) при болни с междинни по степен коронарни стенози.....	43
<i>В. Желев.</i> Анализ и регистър за тенденциите в използването на статиновата терапия (ARTIST) в България	49

CONTENTS

REVIEWS

<i>M. Gospodinova, S. Denchev and I. Tournev.</i> Cardiac involvement in muscular dystrophies.....	5
<i>A. Kisheva and Y. Yotov.</i> Cardiac fibrosis and diagnostic and prognostic value of galectin-3 in the evaluation cardiac diseases patients ...	14
<i>P. Nikolov and F. Nikolov.</i> Prehypertension	20

ORIGINAL ARTICLES

<i>Zh. Cherneva, S. Denchev and R. Cherneva.</i> Frequency and progression of the impairments of glucose metabolism in patients with acute coronary syndrome.....	28
<i>R. Tzveova, G. Naydenova, R. Kaneva, M. Tzekova, G. Nachev and V. Mitev.</i> Role of genetic polymorphisms in plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and apolipoprotein E (APOE) genes in development of acute myocardial infarction	36
<i>P. Gatzov, O. Radev, G. Genchev and G. Stamboliyski.</i> Time intervals of action of intracoronary sodium nitroprusside, studied by fractional flow reserve (FFR) in patients with intermediate coronary lesions	43
<i>V. Zhelev.</i> Register and analysis tendencies at the using of statin therapy (ARTIST) in Bulgaria.....	49

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 и корекция: Св. Цветанова

Редакция на англ. резюмета: д-р А. Папазян

Страниране: О. Маркова

Дизайн на корица: Д. Николова

Печатни коли: 7,5

Печат: "Манта принт" ООД

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 кардиологията, съобщения на Дружеството на българските кардиолози, материали, изнесени на негови заседания, симпозиуми и конгреси и др.

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

МАТЕРИАЛИ ЗА ПУБЛИКУВАНЕ СЕ ИЗПРАЩАТ НА АДРЕС (представят се два екземпляра, един оригинал и едно копие и електронен носител (CD).):

Проф. Д. Раев, дмн; Клиника по вътрешни болести, УМБАЛ "Св. Анна", 1750 София, ул. Д. Моллов № 1, 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 (таблицы, фигури, снимки) се представя със съответни заглавия и легенди на български език. Снимките трябва да бъдат с добро качество за възпроизвеждане.

БИБЛИОГРАФИЯТА се подрежда по 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 книгата, 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 рекламните.

СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ МУСКУЛНИ ДИСТРОФИИ

М. Господинова¹, С. Денчев¹ и И. Търнев²

¹Клиника по кардиология, КВБ, УМБАЛ „Александровска“ – София

²Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“ – София

CARDIAC INVOLVEMENT IN MUSCULAR DYSTROPHIES

M. Gospodinova¹, S. Denchev¹ and I. Tournev²

¹Clinic of Cardiology, University Hospital “Alexandrovskia” – Sofia

²Clinic of Neurology, University Hospital “Alexandrovskia” – Sofia

Резюме.

Мускулните дистрофии са хетерогенна група заболявания. Причиняват се от мутации в гени, кодиращи белтъците, които участват в изпълнението на различни функции в мускулната клетка. Засягането на сърдечния мускул е често, като най-често се среща дилатативна кардиомиопатия (ДКМП) и засягане на проводната система на сърцето. Ранното откриване на левокамерна (ЛК) дисфункция и започване на лечение с АСЕ инхибитори и бета-блокери забавя развитието на ДКМП и сърдечна недостатъчност. Имплантирането на постоянен електрокардио-стимулатор при показани пациенти ги предпазва от синкоп и сърдечен арест.

Ключови думи:

мускулни дистрофии, сърдечно засягане, ехокардиография

Адрес за

кореспонденция:

д-р Мариана Господинова, Клиника по кардиология, КВБ, МУ – София, УМБАЛ „Александровска“, ул. “Св. Г. Софийски” № 1, 1431 София, България, тел: +359898254738, e-mail: maryvg2009@yahoo.com

Summary.

Muscular dystrophies are a heterogeneous group of diseases. They are caused by gene mutations, which code for a variety of proteins involved in different functions within the muscle cell. Cardiac involvement is common with the most common disorder being dilated cardiomyopathy and conduction disturbances. Early detection of left ventricular dysfunction and treatment with ACE inhibitors and beta-blockers postpones progression to cardiomyopathy and heart failure. Permanent pace-maker implantation in suitable patients prevents from syncope and cardiac arrest.

Key words:

muscular dystrophies, cardiac involvement, echocardiography

Address for

correspondence:

Mariana Gospodinova MD, Department of Cardiology, Department of Internal Diseases, Medical University – Sofia, UMHAT “Alexandrovskia”, 1 Sv. G. Sofiiski Blvd, 1431 Sofia Bulgaria, tel :+359898254738, e-mail: maryvg2009@yahoo.com

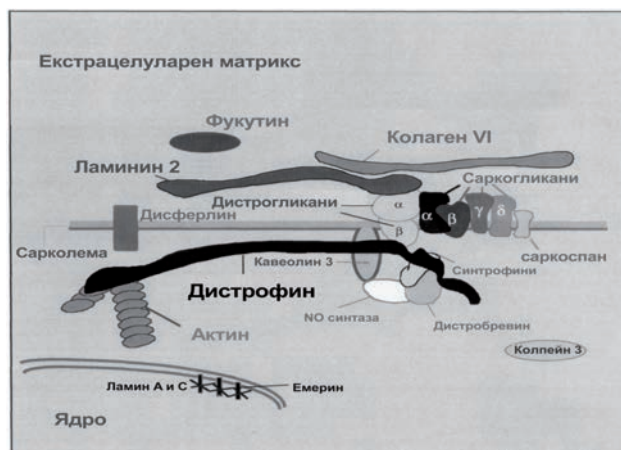
Наследствените мускулни дистрофии са хетерогенна група заболявания. Причиняват се от мутации в гени, кодиращи белтъците, които участват в изпълнението на различни функции в мускулната клетка [41]. Тези белтъци са локализиращи в различни части на мускулното влакно: клетъчната мембрана, извънклетъчния матрикс, цитозолата, клетъчното ядро. Описани са X-свързани, автозомно-доминантни и автозомно-рецесивни форми. Миофибрилите се заместват от мастна и съединителна тъкан, кое-

то намалява тяхната маса и причинява мускулна слабост. Окончателната диагноза може да бъде поставена с генетично изследване. Може да бъде засегнат и сърдечния мускул. Най-често се наблюдава дилатативна кардиомиопатия и засягане на проводната система на сърцето. Проявите на сърдечна недостатъчност могат дълго време да останат неразпознати поради нарушението във функцията на скелетните мускули и ограничената физическа активност на засегнатите индивиди.

Наследствени миопатии, при които се наблюдава сърдечно засягане, са: прогресивна мускулна дистрофия тип Duchenne/тип Becker, Emery-Dreifuss мускулна дистрофия, пояскрайник мускулни дистрофи, фазиоскапулохумерална дистрофия, миотонични дистрофии, дистални миопатии, метаболитни миопатии, митохондриални миопатии.

ПРОГРЕСИВНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ ТИП DUCHENNE

Прогресивната мускулна дистрофия (ПМД) тип Duchenne е X-рецесивна миопатия, засягаща мъжкия пол. Честота на заболяването е приблизително 1 на 3500 живородени момчета. Генът, отговорен за заболяването, е клониран и картиран върху късото рамо на половата X-хромозома (Xp21.2). Около 70% от мутациите се унаследяват от майката, а останалите 30% са нововъзникнали мутации. Генът е отговорен за синтеза на белтъка *дистрофин*, който е разположен по вътрешната повърхност на сарколемата и свързва цитоплазмения актин с дистрофин-гликопротеинов комплекс в клетъчната мембрана на мускулното влакно (фиг. 1). Мутациите в дистрофиновия ген при ПМД тип Duchenne водят до почти пълна липса на дистрофин. Загубата на дистрофин води до структурна нестабилност на мускулната клетка [21].



Фиг. 1. Белтъци, изграждащи мускулното влакно. Дистрофин-гликопротеинов комплекс

Заболяването се характеризира с прогресивна загуба на мускулна сила, което постепенно води до невъзможност за самообслужване.

Началото на заболяването е около 2-3-годишна възраст. Повечето момчета се нуждаят от инвалидна количка към 10-годишната си възраст и продължителността на живота е около 15-25 г. Най-често смъртта настъпва от дихателна недостатъчност в резултат на загуба на сила на дихателната мускулатура. През последните години поради подобреното лечение на усложненията от страна на дихателната система, все по-често причина за леталния изход е сърдечна недостатъчност в резултат на развитие на ДКМП [3,13].

Сърцето се засяга при около 30% от пациентите преди 14-годишна възраст, при 50% към 18 години, както и при всички по-възрастни пациенти [22]. Смята се, че засягането на сърдечния мускул е подобно на засягането на скелетната мускулатура и че дефицитът на дистрофин води до нарушаване на целостта на сарколемата и заместване на миокарда със съединителна и мастна тъкан. При хистологично изследване на препарати от сърца на починали болни с мускулна дистрофия тип Дюшен се установява субепикардна фиброза, която е най-изразена в долнобазалните и латерални сегменти на ЛК. Няма директна корелация между степента на мускулно-скелетното и сърдечното засягане.

Засягането на сърцето първоначално е безсимптомно. Повечето пациенти остават без изявена симптоматика дълги години въпреки прогресията на сърдечната дисфункция, поради ограничената им двигателна активност. Симптоми на сърдечна недостатъчност се изявяват при около 30% от случаите. Типична начална проява на сърдечното засягане е синусовата тахикардия.

Установено е, че при деца под 10 години се регистрират безсимптомни ЕКГ промени – висок R във V1, дълбок Q в I, aVL, V6 или във II, III и aVF, увеличено съотношение на QT/PQ [31,35].

При ехокардиографско изследване при голям брой от пациентите се установява ДКМП, като нейната честотата се увеличава с възрастта. Наблюдават се също сегментни нарушения в кинетиката, с най-често засягане на долнобазалната и латерална стена на ЛК, още преди изявата на клинична симптоматика [34]. Субклинично засягане на ЛК систолна функция

може да се установи с тъканен доплер и speckle tracking. Тъканният доплер се използва също за оценка на ЛК диастолна функция. Малък брой пациенти развиват ХКМП. Ритъмни нарушения се появяват, когато разрастването на фиброзната тъкан ангажира проводната система.

Откриване на сърдечно засягане преди изявата на симптоми при пациенти с мускулна дистрофия тип Duchenne е много важно, тъй като започването на своевременно лечение с ACE инхибитори и/или бета-блокери води до забавяне на прогресията на ЛК дисфункция и сърдечна недостатъчност при тези пациенти. Лечението с тези медикаменти се основава както на утвърдени препоръки за лечение на сърдечна недостатъчност при ЛК систолна дисфункция, така и на проучвания при тези пациенти. Изследван е ефектът на еналаприл при ЛК дисфункция и се установява подобрение във ФИ при 43% от пациентите [37]. При изследване на 57 момчета (средна възраст 10.7 ± 1.2 год.) с нормална фракция на изтласкване (ФИ) се констатира протективен ефект на 2/4 mg периндоприл за 5-годишен период [16]. Скорошно изследване върху ограничен брой болни показва допълнителна полза от добавянето на бета-блокери – карведилол [24]. Пациенти, при които се започва лечение с бета-блокери, трябва да бъдат внимателно проследени, поради вероятността фиброзата да ангажира проводната система. Ново проучване при мишки показва, че медикаментите спиронолактон и лизиноприл намаляват миокардното увреждане, а също така подобряват скелетната миопатия, вероятно чрез антифибротичния си ефект [23].

По отношение на мускулното засягане се препоръчва лечение с кортикостероиди [2]. Смята се, че това лечение удължава продължителността на ходене, въпреки че могат да се наблюдават странични ефекти като увеличение на теглото, артериална хипертония, намалена костна плътност, лабилност на настроението и др. Важно е провеждането на кинезитерапия.

Възможна е пренатална диагностика с ДНК анализ.

Прогнозата е лоша. Повечето пациенти умират до 25-годишна възраст от сърдечни и дихателни усложнения.

Изработени са препоръки за провеждане на скрининг за установяване на сърдечно засягане при пациенти и носители с мускулна дистрофия тип Дюшен [11]. Пациентите трябва да бъдат подложени на кардиологичен преглед с ЕКГ и ЕхоКГ на 6-годишна възраст или при поставяне на диагнозата, а също така преди всяка хирургична интервенция и на всеки 2 години до 10-годишна възраст и ежегодно след тази възраст. При носители на патологичния ген ЕхоКГ и ЕКГ трябва да бъдат осъществени при поставянето на диагнозата или след навършване на 16-годишна възраст и на всеки 5 години след това или по-често при установени нарушения.

Мускулна дистрофия тип БЕКЕР

ПМД тип Бекер е X-рецесивна дистрофинопатия с относително по-късно начало и по-бенигнен ход, в сравнение с ПМД тип Duchenne. Заболяването се дължи на мутации в дистрофиновия ген. Генетичните дефекти водят до патологичен или намален дистрофин, за разлика от пълната липса на дистрофин при ПМД тип Дюшен. Честотата на мускулна дистрофия тип Бекер е около 1/3 от тази на пациенти с мускулна дистрофия тип Дюшен [12].

Началото на заболяването е след 7-годишна възраст. Постепенно се развива прогресивна мускулна слабост. При ПМД тип Бекер не се наблюдава загуба на самостоятелна походка преди 16-годишна възраст. При голям брой пациенти се установява ДКМП.

Лечението и профилактиката са същите, както при ПМД тип Duchenne.

Прогнозата е по-добра, отколкото при ПМД тип Duchenne. Някои пациенти дори запазват способността за самостоятелна походка до 30-35 год.

Тук е характерно, че сърдечното засягане може да предшества мускулното и има слаба корелация с тежестта на мускулно-скелетната слабост. Тези пациенти могат да преживеят до шестото десетилетие и ДКМП е на първо място като причина за смърт. Засягане на миокарда с развитие на ДКМП е описано при до 72% от пациентите с ПМД тип Бекер, главно базирано на ехокардиографски проучвания.

В проучване за оценка на честотата и еволюцията на сърдечните нарушения при 134 пациенти с мускулна дистрофия тип Бекер е установено, че до 20-годишна възраст при 50% от пациентите са намерени ЕКГ промени, а до 30-годишна – 40% са имали ДКМП при ехокардиографски скрининг. За 8-годишен период на проследяване седем пациенти са починали – пет от сърдечна недостатъчност и двама от дихателна недостатъчност, което показва, че засягането на сърцето е основна причина за намалената продължителност на живота при пациенти с мускулна дистрофия тип Бекер [32].

Описаните промени в ЕКГ са вътрекамерен и десен бедрен блок, промени в ST-сегмента, промени в Т-вълната, Q-зъбец в долните, латералните и прекордиалните отвеждания. Наблюдава се скъсяване на PQ-интервала, а отношението QT/PQ е увеличено.

Видът и тежестта на сърдечно засягане се установява с ЕхоКГ. Засягането на сърцето обикновено еволюира в ДКМП. Дилатацията става по-изявена с възрастта [7]. Наблюдавана е и дилатация на дясна камера (ДК), самостоятелно или в комбинация със засягане на ЛК. Редица проучвания показват, че е налице миокардно увреждане дори при нормална ЛК ФИ, установена с ЕхоКГ или изотопно изследване. Както при ПМД тип Duchenne, субклинично засягане на ЛК систолна функция може да се установи чрез изследване на показатели за миокардна деформация с тъканен доплер и speckle tracking, а също и с ядрено-магнитен резонанс. Тъканният доплер дава информация и за наличието на диастолна дисфункция и нейната тежест [28].

При тези болни също е важно ранното диагностициране на сърдечно засягане, тъй като своевременно започнатото лечение за сърдечна недостатъчност може да доведе до подобрене на ЛК систолна функция или най-малко до забавяне на прогресията на ЛК дисфункция.

Препоръки, подобни на тези при пациенти с МД тип Дюшен, са разработени за скрининг при пациенти с МД тип Бекер [11]. Пациентите с МД тип Бекер трябва да бъдат подложени на кардиологичен преглед (включително ЕКГ и ЕхоКГ) при поставяне на диагнозата. Те трябва да бъдат проследявани за развитие на кардио-

миопатия на всеки 5 години. Носителите на ген за мускулна дистрофия тип Бекер са с повишен риск от развитие на асимптоматични ЕКГ промени и кардиомиопатия. Всички носители на МД тип Бекер трябва да имат ЕКГ и ЕхоКГ при поставяне на диагнозата или след навършване на 16-годишна възраст и най-малко на всеки 5 години след това или по-често при пациенти с установени нарушения.

ЕМЕРИ-ДРАЙФУС МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ (ЕДМД)

Причинява се от мутации в два различни гена – емеринов ген, намиращ се върху Хq28 хромозома, и ламинов ген, намиращ се върху 1q21 хромозома. Мутациите в емериновия ген се унаследяват по Х-рецесивен път, а мутациите в ламиновия ген – по автозомно-доминантен. Генетичните дефекти в емериновия ген водят до липса на ядрения белтък емерин, а дефектите в ламиновия ген до липса на друг ядрен белтък – ламин А/С. Двата ядрени белтъка са в общ комплекс и независимо от това кой от двата белтъка е дефицитен, клиничният фенотип е един и същ. Честотата е 1 на 100 000. Възможна е пренатална диагностика с ДНК анализ.

Началото на заболяването обикновено е в детска възраст. Наблюдава се развитието на ранни контрактури на глезените, лактите и гръбнака, последвани от прогресираща мускулна слабост. Заболяването е с бавна прогресия. Проводни нарушения и/или данни за кардиомиопатия са налице почти винаги преди 30-годишна възраст. Прогнозата не е добра във връзка с развитието на сърдечни усложнения. Около 40% от пациентите умират внезапно от ритъмни нарушения.

Пациентите с **Х-свързана ЕДМД** са с повишен риск от А-V проводни нарушения и предсърдни аритмии. Предсърдното трептене и мъждене са чести и голям брой пациенти се нуждаят от постоянен електрокардиостимулатор във връзка с брадиаритмии [9]. Кардиомиопатията е по-рядка в сравнение с ритъмните нарушения и честотата на внезапната сърдечна смърт намалява след имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор. Понастоящем

се препоръчва имплантирането на постоянен електрокардиостимулатор при безсимптомни болни с белези за болест на синусовия или A-V възел. При поставяне на диагнозата на пациентите трябва да се направи ЕКГ и холтер-ЕКГ мониториране и тези изследвания трябва да се провеждат всяка година след това. ЕхоКГ се провежда по-рядко. Сърдечно засягане на носителите се наблюдава в много малко случаи [39]. Носителите трябва да бъдат подлагани на периодичен скрининг с ЕКГ и Холтер ЕКГ.

При **автозомно-доминантна ЕДМД** левокамерното засягане е често и честотата му се увеличава с възрастта, както и проводните нарушения и аритмиите. Тежко сърдечно засягане може да настъпи даже при леко изразени мускулно-скелетни проблеми [8]. При наличие на безсимптомна болест на синусовия или A-V възела трябва да се имплантира постоянен електрокардиостимулатор. Честотата на внезапната сърдечна смърт е относително висока и не винаги намалява след имплантацията на постоянен електрокардиостимулатор, което говори, че вероятната причина в тези случаи са камерни аритмии [7]. Необходима е внимателна преценка за поставяне и на кардиовертер-дефибрилатор (ICD). Лечението на сърдечната недостатъчност трябва да бъде според съвременните препоръки, но включването на бета-блокери трябва да бъде внимателно поради честите проводни нарушения.

Както при пациентите с X-свързана ЕДМД, и при тези пациенти също трябва да се проведе ЕКГ и холтер-ЕКГ мониториране при поставяне на диагнозата и всяка година след това. Ехокардиографията трябва да се извършва по-често отколкото при пациенти с X-свързана ЕДМД.

Пояс-крайник мускулна дистрофия

Прогресивната мускулна дистрофия пояско-крайник (ПКМД) представлява клинично и генетично хетерогенна група от заболявания с автозомно-доминантен и автозомно-рецесивен тип на унаследяване [17]. Честота е около 1 на 200 000.

ПКМД се характеризира с проксимална мускулна слабост [10]. Сърдечното засягане е специфично за всеки тип и поставянето на точна генетична диагноза е важно за просле-

дяване по отношение на бъдещи усложнения. Пациентите трябва да бъдат изследвани за установяване на кардиомиопатия с редовни ехокардиографии и да бъдат наблюдавани за ритъмни нарушения.

ФАЦИОСКАПУЛОХУМЕРАЛНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ (ФСХМД)

ФСХМД обикновено се унаследява по автозомно-доминантен път, въпреки че спорадични случаи не са редки. Настоящите данни показват честота на разпространение около 1 на 20 000 от населението. Обикновено тези болни имат нормална продължителност на живота и сърдечното засягане е рядко. В най-голямото проучване досега Laforet и сътр. изследват 100 пациенти с ФСХМД за наличие на сърдечно засягане. Такива са установени само при 5 от тях като двама имат надкамерни тахикардии и забавяне на вътрекамерната проводимост, един е с надкамерна аритмия, един е с A-V блок, налагащ пейсиране, и един с камерна тахикардия, свързана с деснокамерна дисплазия [25]. Други проучвания потвърждават предположението към предсърдни аритмии, но проводните нарушения и развитието на кардиомиопатия са редки [15, 42, 43].

Миотонични заболявания

Това са заболявания, обединени в обща група поради наличие на миотоничен феномен – затруднена релаксация след силно мускулно съкращение. Това е най-честата форма на мускулна дистрофия при възрастни и се унаследява по автозомно-доминантен път. Честотата на разпространение е 2-4 на 100 000 и се среща при 1 на 8000 живородени [20]. Миотоничната дистрофия се причинява от вариращо повторение на цитозин-тимин-гуанин в определени места на ДНК.

Миотонична дистрофия (болест на Steinert, МД 1)

Това е автозомно-доминантно заболяване. Установява се изразен миотоничен феномен, както и мускулна слабост. Други признаци на заболяването са катаракта, кардиомиопатия,

ендокринни нарушения, стерилитет, когнитивен дефицит [4].

Във връзка с установената антиципация на заболяването с поколенията (във всяко следващо поколение започва по-рано и протича по-тежко) е препоръчително провеждането на пренатална диагностика в засегнатите фамилии.

Сърдечното засягане е често при тип МД 1 и в много случаи е причина за намалена продължителност на живота [6, 33]. Надкамерни аритмии като предсърдно трептене, предсърдно мъждене и предсърдни тахикардии се срещат при 25% от пациентите. Срещат се и мономорфна и полиморфна камерна тахикардия, както и камерно мъждене [19]. Аритмиите са по-тежко изразени при пациенти, при които диагнозата е поставена в сравнително ранна възраст. На ЕКГ може да се наблюдава удължен PR интервал или бедрен блок. Средната продължителност на живота е 53 год., като при 20% от случаите смъртността има сърдечен произход. Като се има предвид високата честота на внезапна смърт, синкоп и пресинкоп, е необходимо пълно изследване, включително и електрофизиологично, за оценка на HV време и потенциално индуциране на камерна тахикардия [26]. При симптоматични пациенти е необходима имплантация на ICD или пейс-мейкър. При пациенти с МД 1 ЛК функция обикновено е запазена.

PROMM – проксимална миотонична миопатия, МД 2

Представява автозомно-доминантно заболяване. Клиничната картина е подобна на тази при МД 1, но обикновено е по-лека. Наблюдават се проксимална и дистална мускулна слабост, миотония, сърдечно засягане, катаракта.

Миотоничната дистрофия тип 2 е по-рядко срещана от МД1 и е описана наскоро. Фенотипно тя е близка до МД1. Досега няма значителни проучвания, които да изследват сърдечните усложнения при тази група пациенти, но предварителните данни сочат наличието на аритмии и синкоп [14, 40].

Дистални миопатии

Дисталните миопатии са клинично и генетично хетерогенна група от заболявания, при които първоначално и предилекционно се за-

сягат дисталните мускули на ръцете и/или краката. Отдиференцирани са над 15 различни форми на дистални миопатии.

Дисталните миопатии се причиняват от мутации в различни гени, водещи до липса или излишък на различни мускулни белтъци. Среща се засягане на сърцето под формата на кардиомиопатии и ритъмно-проводни нарушения.

Миофибриларни миопатии

Миофибриларните миопатии са хетерогенна група заболявания, които обичайно се проявяват при възрастни и имат автозомно-доминантно унаследяване. Срещат се и спорадични случаи. Наблюдава се многоорганно засягане (очи, периферни нерви, сърце). Патологичните промени в скелетните мускули ангажират Z-дискете. Характеризират се с огнищна дезинтеграция на миофибрилите и абнормно акумулиране на включвания, които съдържат дезмин и други миофибриларни протеини.

Дезминопатиите са едни от най-честите миофибриларни миопатии, свързани с мутации в протеините дезмин и алфа-В-кристалин. Унаследяването при фамилиите дезминопатии е автозомно-доминантно или автозомно-рецесивно, но в много случаи не се установява фамиленост. Повечето спорадични случаи на дезминопатии се дължат на *de novo* DES мутации. DES мутациите водят до намалено количество на нормално функциониращ дезмин и до натрупване на агрегати, които съдържат патологичен дезмин и дебрис от други миофибриларни белтъци в миофибрилите и ги разрушават [30].

Скелетната миопатия често е комбинирана с кардиомиопатия, която се проявява с нарушения в проводимостта, аритмии, сърдечна недостатъчност, внезапна смърт. При някои пациенти основно е засегната дихателната мускулатура.

При пациенти с дезминопатии са описани най-често ДКМП, но също така има съобщения за наличие на рестриктивна КМП (РКМП) и хипертрофична КМП (ХКМП). Чести са нарушенията в А-V проводимостта, изискващи имплантация на постоянен електрокардиостимулатор. Това се дължи на наличието на дезмин в проводната система. Проводните нарушения могат да съпътстват налична КМП [5, 36].

МЕТАБОЛИТНИ МИОПАТИИ

Тази група заболявания се характеризират с нарушения в биохимичните процеси, свързани с участието на АТФ, и се проявяват с мускулна слабост, повишен мускулен тонус при натоварване и мускулни болки.

Метаболитните миопатии могат да се дължат на нарушения на въглехидратната обмяна – мускулни гликогенози (болест на Pompe) и на нарушения на липидната обмяна.

МИТОХОНДРИАЛНИ МИОПАТИИ

Митохондриалните миопатии са най-често срещаните метаболитни миопатии. Митохондриалните заболявания са хетерогенна група генетични заболявания с многоорганно засягане в резултат на дефекти в системата за окислително фосфорилиране (OXPHOS). Митохондриите имат двоен контрол от митохондриалната ДНК и ядрената ДНК. Мутации в тези два типа ДНК могат да причинят дефекти в OXPHOS. Степента на органна дисфункция зависи от енергийните нужди на тъканите и е пропорционална на наличието на митохондриална ДНК. Вследствие на това – мозъкът, сърцето и скелетните мускули, които изразходват значително количество енергия, се засягат по-често при нарушения в OXPHOS. Различават се няколко заболявания: синдром на Kearns-Sayre; окуларната миопатия; миоклонична епилепсия с парцаливи червени влакна (MERRF); митохондриална миопатия, енцефалопатия, млечна ацидоза и мозъчен инсулт (MELAS) [27, 29, 38].

Синдромът на Kearns-Sayre се характеризира с прогресивна външна офталмоплегия, атипична пигментарна дегенерация на ретината и засягане на проводната система на сърцето. Наблюдават се следните симптоми от страна на сърцето – синкопи, сърдечен арест, прояви на сърдечна недостатъчност. Проводните нарушения са разнообразни и включват удължено вътрекамерно проводно време, бедрен блок, пълен AV блок. Те са причина за смърт при около 20% от пациентите. Пациентите с офталмоплегия и ретинит трябва да бъдат проследявани внимателно за сърдечен блок, тъй като тези нарушения се изявяват след развитието на офталмоплегичните промени. Необходимо

е имплантирането на постоянен електрокардиостимулатор при установяване на изброените промени [1].

Сърдечното засягане не е често при окуларната миопатия. Възможни са ЕКГ промени и функционални нарушения.

Сърдечно засягане се съобщава при 38% от пациентите с MELAS синдром. Чрез ехокардиография се установява симетрична хипертрофия на ЛК с дифузна хипокинезия. В хода на заболяването ЛК хипертрофия може да прогресира в ЛК дилатация [14, 15]. Може да се наблюдава и пулмонална хипертония и WPW синдром. Наличието на КМП при пациентите с MELAS синдром влошава прогнозата [18].

Генетичните консултации са важни, но са усложнени от разнообразието на фенотипове и има затруднение в прогнозирането на експресията на мутациите.

Като цяло, сърдечното засягане е често при възрастни с митохондриални заболявания. ЕКГ и ЕхоКГ трябва да бъдат осъществени при поставянето на диагнозата и редовно при проследяване. Някои от пациентите се нуждаят от лечение за сърдечна недостатъчност или аритмии. Сравнително рядко настъпват животозастрашаващи усложнения и прогнозата обикновено е добра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сърдечното засягане е често при пациенти с мускулни дистрофии. Ангажирането на сърцето може да се изразява в субклинична ЛК дисфункция с ограничено засягане на сърдечния мускул до тежка ДКМП със значителна дилатация и ремоделиране на ЛК и прояви на сърдечна недостатъчност. Голяма част от мускулните дистрофии водят до повишена честота на сърдечни аритмии.

Основен метод за установяване на КМП и нейната прогресия е ехокардиографията. Изследването на показатели за миокардна деформация чрез използване на съвременни методи като тъканен доплер и speckle tracking идентифицира пациенти със субклинична ЛК дисфункция, която преди това е оценявана като нормална. Ядрено-магнитният резонанс е точен и възпроизводим метод, чрез който е

възможно установяване на начален стадий на кардиомиопатия, но е скъп и по-трудно достъпен метод в сравнение с ЕхоКГ. Ранното откриване на ЛК дисфункция и започването на лечение с АСЕ инхибитори и бета-блокери забавя развитието на КМП и сърдечна недостатъчност, което от своя страна води до подобряване на прогнозата. Проследяването на пациентите с ритъмни нарушения чрез ЕКГ, холтер ЕКГ и по преценка ЕФИ и имплантирането на постоянен електрокардиостимулатор при показани пациенти ги предпазва от синкоп и сърдечен арест.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Чамова, Т., В. Гергелчева, С. Черникова, М. Господинова, В. Бориславова, А. Йорданова, Р. Хорват, И. Търнев. Клиничен спектър и алгоритъм на диагностика при митохондриалните цитопатии. Хронична външна офталмопареза (СРЕО) и СРЕО плюс синдроми. – Неврология и психиатрия, 2012, № 2, 59-63.
2. Чамова, Т. и И. Търнев. Съвременен подход при прогресивните мускулни дистрофии тип Дюшен и Бекер. – Българска неврология, 9, 2009, № 4, 162-166.
3. Чамова, Т., М. Райчева и И. Търнев. Дистрофинопатии – генотип-фенотипни корелации, когнитивни нарушения и диагностика при прогресивните мускулни дистрофии тип Дюшен и Бекер. – Българска неврология, 9, 2009, № 4, 155-161.
4. Чамова, Т., М. Райчева и И. Търнев. Когнитивни нарушения при миотонични дистрофии тип Steinert и PROMM. Генотип-фенотип корелации. – Българска неврология, 9, 2009, № 4, 187-193.
5. Arbustini, E., M. Pasotti et A. Pilotto. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. – Eur. J. Heart Fail., 8, 2006, № 5, 477-483.
6. Badano, L., C. Autore, P. Fragola et al. Left ventricular myocardial function in myotonic dystrophy. – Am. J. Cardiol., 71, 1993, 987-991.
7. Becane, H., G. Bonne, S. Varnous et al. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. – Pacing Clin Electrophysiol., 23, 2000, (11 Pt 1), 1661-1666.
8. Bonne, G., E. Mercuri, A. Muchir et al. Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin A/C gene. – Ann. Neurol., 48, 2000, 170-180.
9. Boriani, G., M. Gallina, L. Merlini et al. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study. – Stroke, 34, 2003, 901-908.
10. Bushby, K. Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC consortium on limb-girdle dystrophies. – Neuromuscular Disord., 5, 1995, 71.
11. Bushby, K., F. Muntoni et J. Bourke. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, The Netherlands. – Neuromuscul Disord., 13, 2003, 166-172.
12. Bushby, K., M. Thambyayah et D. Gardner-Medwin. Prevalence and incidence of Becker muscular dystrophy. – Lancet, 337, 1991, 1022-1024.
13. Chamova, T., I. Tournev et A. Todorova. Approaches in Diagnostic & Care of Duchenne/Becker Muscular Dystrophy. – Lambert academic publishing, 2011, 91.
14. Day, J., K. Ricker, J. Jacobsen et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. – Neurology, 60, 2003, 657-664.
15. De Visser, M., W. de Voogt et G. la Riviere. The heart in Becker muscular dystrophy, facioscapulohumeral dystrophy, and Bethlem myopathy. – Muscle Nerve, 15, 1992, 591-596.
16. Duboc, D., C. Meune, G. Lerebours et al. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. – J. Am. Coll. Cardiol., 45, 2005, 855-857.
17. Emery, A. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases – A world survey. – Neuromuscular Disord., 1991, 1, 19-29.
18. Fayssol, A. Heart Diseases in Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke Syndrome. – Congest Heart Fail., 15, 2009, 284-287.
19. Hadian, D., M. Lowe, L. Scott et al. Use of an insertable loop recorder in a myotonic dystrophy patient. – J. Cardiovasc. Electrophysiol., 13, 2002, 72-73.
20. Harper, P.S. Myotonic Dystrophy. 2nd edn. Philadelphia, London, Saunders, 1989.
21. Hoffman, E., R. Brown et L. Kunkel. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. – Cell, 51, 1987, 919-928.
22. Jefferies, J., B. Eidem, J. Belmont et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. – Circulation, 112, 2005, 2799-2804.
23. Jill, A., S. Neeraj, E. Kevin et al. Early Treatment With Lisinopril and Spironolactone Preserves Cardiac and Skeletal Muscle in Duchenne Muscular Dystrophy Mice. – Circulation, 124, 2011, 582-588.
24. Kajimoto, H., K. Ishigaki, K. Okumura et al. Beta-blocker therapy for cardiac dysfunction in patients with muscular dystrophy. – Circ. J., 70, 2006, 991-994.
25. Laforet, P., C. de Toma, B. Eymard et al. Cardiac involvement in genetically confirmed facioscapulohumeral muscular dystrophy. – Neurology, 51, 1998, 1454-1456.
26. Lazarus, A., J. Varin, Z. Ounnoughene et al. Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. – Circulation, 99, 1999, 1041-1046.
27. Limongelli, G., T. Maite et D. Charungthai. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease. – European Journal of Heart Failure, 12, 2010, 114-121.
28. Meune, C., O. Pascal, H. Becane et al. Reliable detection of early myocardial dysfunction by tissue Doppler echocardiography in Becker muscular dystrophy. – Heart., 90, 2004, 947-948.
29. Nan, D., M. Fernández-Ayala, J. Infante et al. Progressive cardiomyopathy as manifestation of mitochondrial disease. – Postgrad Med. J., 78, 2002, 298-299.
30. Nakano, S., A. Engel et A. Waclawik. Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity. I. Light and electron microscopy analysis of 10 cases. – J. Neuropathol. Exp. Neurol., 55, 1996, № 5, 549-562.
31. Nigro, G., L. Comi, L. Politano et al. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. – Int. J. Cardiol., 26, 1990, 271-277.
32. Nigro, G., L. Comi, L. Politano et al. Evaluation of the cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. – Muscle Nerve, 18, 1995, 283-291.
33. Pelargonio, G., A. Dello Russo, T. Sanna et al. Myotonic dystrophy and the heart. – Heart, 88, 2002, 665-670.

34. Perloff, J., E. Henze et H. Schelbert. Alterations in regional myocardial metabolism, perfusion, and wall motion in Duchenne muscular dystrophy studied by radionuclide imaging. – *Circulation*, **69**, 1984, 3-42.

35. Perloff, J., W. Roberts, A. de Leon et al. The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy. An electrocardiographic-pathologic correlative study. – *Am. J. Med.*, **42**, 1967, 179-188.

36. Perloff, J., W. Roberts, A. de Leon et al. The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy. An electrocardiographic-pathologic correlative study. – *Am. J. Med.*, **42**, 1967, 179-188.

37. Ramaciotti, C., L. Heistein, M. Coursey et al. Left ventricular function and response to enalapril in patients with Duchenne muscular dystrophy during the second decade of life. – *Am. J. Cardiol.*, **98**, 2006, 825.

38. Ryuichiro, A., N. Masanori, M. Masaaki et al. Cardiac Involvement in Mitochondrial Diseases. – *Circulation*, **91**, 1995, 955-961.

39. Sakata, K., M. Shimizu, H. Ino et al. High incidence of sudden cardiac death with conduction disturbances and atrial cardiomyopathy caused by a nonsense mutation in the STA gene. – *Circulation*, **111**, 2005, 3352-3358.

40. Schoser, B., K. Ricker, C. Schneider-Gold et al. Sudden cardiac death in myotonic dystrophy type 2. – *Neurology*, **63**, 2004, 2402-2404.

41. Seidman, J. et C. Seidman. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. – *Cell*, **104**, 2001, 557-567.

42. Stevenson, W., J. Perloff, J. Weiss et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: evidence for selective, genetic electrophysiologic cardiac involvement. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **15**, 1990, 292-299.

43. Trevisan, C., E. Pastorello, M. Armani et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy and occurrence of heart arrhythmia. – *Eur. Neurol.*, **56**, 2006, 1-5.

СЪРДЕЧНА ФИБРОЗА И РОЛЯ НА ГАЛЕКТИН-3 В ДИАГНОСТИЧНАТА И ПРОГНОСТИЧНА ОЦЕНКА НА СЪРДЕЧНО БОЛНИТЕ

А. Кишева и Й. Йотов

Първа клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Марина” – Варна

CARDIAC FIBROSIS AND DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF GALECTIN-3 IN THE EVALUATION OF CARDIAC DISEASED PATIENTS

A. Kisheva and Y. Yotov

First Cardiology Clinic, UMHAT “St. Marina” – Varna

Резюме:

Сърдечната фиброза е резултат от разрастване на екстрацелуларния матрикс и натрупване на колагенови и други протеини. Тя води до ремоделиране на сърцето и до промяна на систолната и диастолната функция. Съществуват известни особености в характера на фибротичния процес при различните сърдечни заболявания. Резултатите от експериментални модели показват, че предсърдията са по-чувствителни от камерите на фибротично ремоделиране, като в резултат може да се развият различни предсърдни аритмии и най-вече предсърдно мъждене. Съществуват множество маркери на фиброзата, като през последните години се откроява значението на галектин-3. В настоящия обзор се разглеждат приложението на галектин-3 за диагнозата и прогнозата на болните със сърдечна недостатъчност, потенциалните ползи при болни с предсърдно мъждене, както и евентуални терапевтични възможности за повлияване на нивата на галектин-3.

Ключови думи:

сърдечна фиброза, сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене, галектин-3

Адрес

Д-р Антония Кишева, Първа клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Марина”, бул. „Хр. Смирненски” № 1, 9010 Варна,

за кореспонденция:

e-mail: tony_kisheva@yahoo.com

Summary:

Cardiac fibrosis is a result of extensive expansion of the extra-cellular matrix and of accumulation of collagen and other proteins. It leads to remodeling of the heart and to alteration of its systolic and diastolic function. There are some special features in the nature of the fibrotic process in the different cardiac diseases. The results from experimental animal models show that atria are more sensible than ventricles to fibrotic remodeling and as a result, various atrial arrhythmias, mostly atrial fibrillation, may occur. Several markers of fibrosis have been developed but in the last years the importance of galectin-3 has been standing out. In the present review, the application of galectin-3 is revealed for the diagnosis and prognosis of patients with heart failure, together with the potential benefits in patients with atrial fibrillation, and the possible therapeutic opportunities of affecting galectin-3 levels.

Key words:

cardiac fibrosis, heart failure, atrial fibrillation, galectin-3

Address

A. Kisheva, MD, First Cardiology Clinic, UMHAT St. Marina, 1 Hristo Smirnenki Blvd, 9010 Varna, Bulgaria,

for correspondence:

e-mail: tony_kisheva@yahoo.com

Сърдечната фиброза, известна още като процес на екстрацелуларно ремоделиране, представлява разрастване на екстрацелуларния матрикс в сърцето и се среща при повечето сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Екстрацелуларният матрикс (ЕЦМ) осъщест-

вява връзката между миоцитите, капиллярите и немиоцитните клетки, като фибробласти и макрофаги в сърдечния миокард, осигурява предаването на мускулната контракция и играе важна роля в осъществяването на диастолната (лузитропната) функция. Той се състои от фи-

бриларни и нефибриларни колагенови влакна от различни подтипове, базална мембрана, протеоглици, гликозаминоглици и биоактивни сигнални молекули. Важна стъпка в правилното формиране и структурна ориентация на фибриларния колагенов матрикс е колагеновото напречно свързване. Нарушаването на напречното свързване уврежда структурата на ЕЦМ и променя геометрията и функцията на лявата камера (ЛК) [26].

Различават се два типа фиброза – репаративна и реактивна, които обичайно се развиват едновременно. Репаративната се развива предимно в интерстициума и настъпва при загуба на миокард. За разлика от нея, реактивната фиброза се наблюдава като отговор на промените в миокардния товар или на възпаление и е предимно периваскуларна [29]. Покачването 2 до 4 пъти на миокардното колагеново съдържание води до нарушено камерно пълнене и до намаляване на разтегливостта по време на диастола, а повишаването му над 4 пъти засяга неблагоприятно и систолната функция [31]. Участвайки в процеса на сърдечно ремоделиране, фиброзата е в основата на сърдечната недостатъчност, различни видове аритмии и на внезапната сърдечна смърт.

Съществуват разлики във фибротичния процес при различните ССЗ. Промените в ЕЦМ след миокарден инфаркт (МИ) протичат в две фази – остра и хронична. Веднага след оклузията на кръвоносния съд нормалният ЕЦМ се разрушава, навлизат инфламаторни клетки и се освобождават биоактивни пептиди и цитокини. Това води до пролиферация и матурация на макрофаги и фибробласти и се създава терен за формиране на цикатрикс. Едновременно с увеличената акумулация на ЕЦМ в региона на инфаркта, в граничната на инфаркта зона настъпва повишено разграждане на ЕЦМ [27].

Продължителното тензионно обременяване на миокарда, както при аортна стеноза и артериална хипертония, води до значително повишаване на колагеновото натрупване между миоцитите и между миоцитните фасцикули [30]. Така високоорганизираният ЕЦМ се заменя със задебелен, лошо структуриран, който има по-нисък капацитет за деградация и turnover. Това е свързано с повишена ригидност на мио-

карда и лошо пълнене по време на диастола, което има за резултат диастолна дисфункция.

Интерстициалната фиброза е типична за хипертрофичната кардиомиопатия (КМП) и е свързана с развитие на сърдечни аритмии [28]. При дилатативната КМП се наблюдава нарушено напречно свързване на колагеновите фибрили и загуба на нормалната колагенова мрежа около миоцитите, което създава терен за камерни аритмии на базата на анизотропия и на риентри механизъм [12].

При животински модели е установено, че предсърдията са по-чувствителни от камерите във фибротичното ремоделиране. Аритмогенното структурно ремоделиране при предсърдно мъждене (ПМ) е свързано с развитието на фиброза. В кучешки модели предсърдната фиброза води до региони със забавена проводимост, което увеличава хетерогенността на провеждането и осигурява субстрат за ПМ [3]. Напредналата фиброза на предсърдията и пулмоналните вени води до блокиране на проводимостта, риентри възбуждение и тригерирана активност [20].

Съществуват редица доказателства, че алдостеронът стимулира миокардната фиброза в камерите и предсърдията. Опити *in vivo* показват независимо от концентрацията повишение на колагеновия синтез в сърдечни фибробласти на мишки след приложение на алдостерон, като ефектът се блокира от спиронолактон [2]. Значение за алдостерон-индуцираната сърдечна фиброза имат и индиректните периферни ефекти, медираните от мононуклеарни клетки, които са активирани от оксидативен стрес [1]. Алдостероновата блокада предпазва от развитие на миокардна фиброза дори в субхипотензивни дози, докато ACE инхибицията няма ефект по отношение превенция на фиброзата. Алдостеронът не се блокира напълно от ACE инхибитор и/или ангиотензин рецепторен блокер (АРБ), вероятно поради ефекта на изплъзване (escape) [15].

Две големи проучвания показаха ефекта на минералкортикоидните рецепторни блокери при болни със сърдечна недостатъчност и потисната левокамерна фракция на изтласкване (ФИ). В RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) приложението на спиронолактон 25-

50 mg при болни със сърдечна недостатъчност IV функционален клас (ФК) по NYHA и потисната ФИ води до сигнификантно намаление на смъртността [22]. EPHEBUS (Eplerenone Post acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) също демонстрира редуция на смъртността при лечение с 25-50 mg еплеренон при болни със сърдечна недостатъчност IV ФК по NYHA и потисната ФИ след остър миокарден инфаркт [21]. Особено забележителна е редуцията в честотата на ВСС с 33% в групата на активно лечение с еплеренон в сравнение с контролната. Ползата от приложението на тези медикаменти вероятно произтича както от влиянието им върху водно-електролитния баланс, така и от въздействието им върху процесите на фиброза и възпаление в сърдечно-съдовата (СС) система.

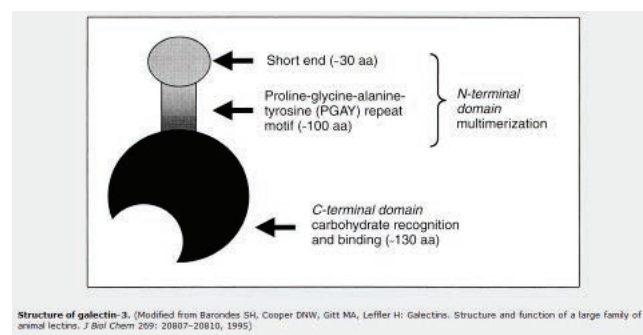
Съществуват редица доказателства, че превенцията на фиброзата може да има полза за превенция на ПМ. Включването на алдостеронови антагонисти към терапията е нова възможност за лечение и профилактика на ПМ [18].

БИОМАРКЕРИ НА ФИБРОЗАТА. Роля на ГАЛЕКТИН-3

Биомаркерите намират все по-голямо място при лечението и проследяването на болните със сърдечно-съдови заболявания. Особено внимание се обръща на маркерите, свързани със сърдечното ремоделиране. Проучва се значението на такива, свързани с колагеновия синтез – PINP (procollagen type I amino-terminal propeptide), PIIINP (procollagen type III amino-terminal propeptide) и PICP (carboxy-terminal propeptide of collagen I), протеазите, осигуряващи колагеновата деградация – MMPs (matrix metalloproteinases) и TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases), както и ICTP (carboxy-telopeptide of collagen I fibrils) – пептид, който се освобождава от разграждането на колагена. Най-обещаващи по отношение на диагноза и прогноза изглеждат PICP, ICTP, PIIINP и TIMP-1.

През последните години се натрупаха редица доказателства за ролята на галектин-3 (Г3), нов биомаркер за фиброза и ремоделиране [4]. Той има не само прогностично значение,

но играе директна роля в прогресията на СН, явявайки се потенциален таргет за остра и хронична интервенция.



Фиг. 1. Структура на галектин-3 [23]

Галектините са семейство разтворими β -галактозид-свързващи лектини, които играят важна регулаторна роля във възпалението, имунологичния отговор и неопластичния растеж. Те се свързват със специфични въглехидратни молекули, използвайки въглехидрат-разпознаваща област на галектиновия протеин. Г3 е най-добре проученият член на тази фамилия. Той представлява 29-35 kDa тип химера галектин и единствен притежава разширен N-краен домейн, състоящ се от тандемно повтарящи се къси аминокиселинни сегменти (110-130 аминокиселини) и е свързан с единичен C-краен въглехидрат-разпознаващ домейн от около 130 аминокиселини. Г3 взаимодейства с множество лиганди – въглехидрати като N-ацетилгалактозамин и негликозилирани молекули като повърхностни клетъчни рецептори (макрофаги) и екстрацелуларни рецептори (колаген IV). Свързването с въглехидратите се осъществява обичайно чрез C-крайния домейн, а с негликозилираните молекули чрез N-крайния домейна. C-крайният домейн отговаря за лектиновата активност, а наличието на N-краен домейн е необходимо за пълната биологична активност на Г3. Галектин-3 представлява интригуваща връзка между възпалението и фиброзата. Той се освобождава в екстрацелуларното пространство и кръвообръщението от активирани макрофаги в отговор на възпаление. Г3 се намира на мястото на фиброзата заедно с фибробласти и макрофаги, но не и с кардиомиоцити [25]. Опити in vitro на култури

от сърдечни фибробласти показват, че ГЗ причинява пролиферация и синтез на колаген [19, 24]. ГЗ е potentен митоген за фибробластите, засяга синтеза на нови матриксни компоненти като колаген тип 1 и повлиява разграждането на компоненти на екстрацелуларния матрикс от тъканни металопроотеинази (TIMPs) и матриксни металопроотеинази (MMPs).

Роля на галектин-3 при ССЗ

Ролята на ГЗ в прогресията на СН за първи път е установена от Sharma и сътр. при животински модели [25]. Протеинът е намерен в най-големи количества в сърца на плъхове с най-голяма степен на сърдечна фиброза. Тези находки са потвърдени при биопсии на човешки миокард, с по-високи нива на ГЗ при болните с по-лоша фракция на изтласкване (ФИ). За да определят дали ГЗ е директно свързан с фиброзата, авторите са го инжектирали интраперикардно в сърца на нормални плъхове, което е довело до потискане на ФИ, повишено тегло на сърцето, и обилие от колаген 1 в сравнение с плацебо.

СН може да се раздели на две основни групи според участието на ГЗ в патогенезата ѝ. ГЗ-медираната СН се характеризира с активна фиброгенеза, прогресивен ход и висок риск от неблагоприятен изход при около 30-50% от болните. Другата група е с хетерогенна етиология и патология, не се наблюдава прогресия и 50-70% от болните са с нисък риск от неблагоприятен изход [5, 9]. ГЗ е комплементарен на натриуретичните пептиди (BNP), но е независим от тях, като прогностично най-лош изход имат болните с повишение и на двата маркера [7].

ГЗ е изследван при редица клинични проучвания на ССЗ. Галектин-3 предсказва смъртността по всякакви причини в общата популация и нивата му корелират позитивно с възрастта и редица рискови фактори за ССЗ, като диабет, тютюнопушене, предшествващи ангинозни пристъпи, хипертония, затлъстяване и хиперлипидемия, по-изразено при женския пол в проучването PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease study) [6]. ГЗ е свързан с повишен риск от развитие на СН след ОКС (PROVE-IT TIMI (Pravastatin or Atorvastatin

Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction) [10]. Наскоро публикуван поданализ на резултатите от проучването CORONA (Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure) показва, че пациентите със систолна сърдечна недостатъчност на базата на исхемична болест на сърцето, които имат нива на галектин-3 < 19.0 ng/mL биха имали полза от лечението с розувастатин [11]. ГЗ се явява независим предиктор за смъртност при болни с умерена и тежка СН в проучването DEAL-HF (Deventer–Alkmaar heart failure) [8]. Поданализът на проучването COACH (Coordinating Study on Outcomes of Advising and Counselling in Heart Failure) доказва, че галектин-3 е независим прогностичен маркер за сърдечна недостатъчност и може да е особено полезен при болни със запазена фракция на изтласкване. В същото проучване се установява, че болните с повишени стойности на галектин-3 по-често страдат от захарен диабет и предсърдно мъждене ($P < 0.01$) [5].

При болни с ПМ няма много съобщения за ролята на ГЗ, с изключение на проучването на De Boer и сътр. [6], според което нивата на ГЗ са повишени при лица с ПМ.

Медикаментозно повлияване на ГЗ

Като се има предвид връзката между галектин-3 и фиброзата, както и ползата от алдостероновата блокада за редукация на фиброзата и неблагоприятното ремоделиране, е уместно да се предположи, че от съществуващите медикаменти алдостероновите антагонисти са тези, които могат да инхибират галектин-3. Natalia López-Andrés съобщава за изследвания in vitro върху култури от съдови гладкомускулни клетки, третирани с алдостерон за 24 часа, със или без минералкортикоиден рецепторен антагонист (еплеренон) и ГЗ инхибитори (модифициран цитрусов пектин, N-acetylgalactosamine и лактоза). Изследването показва, че ГЗ спонтанно се експресира в клетъчните култури. Неговата свръхекспресия специфично повишава продукцията на колаген тип I. Алдостеронът регулира позитивно нивата на ГЗ дозо- и времезависимо чрез минералкортикоидните рецептори. Инхибиторите на галектин-3 блокират

алдостерон-индуцираната продукция на колаген тип I. Проучват се и някои естествени инхибитори на галектин-3, които действат, свързвайки се с въглехидрат-разпознаващата област на галектиновия протеин. *N*-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline (Ac-SDKP) е естествен трипептид, който играе роля за профилактика и регресия на възпалението и отлагането на колаген в сърцето при хипертония и постинфарктна сърдечна недостатъчност. При мишки е установено, че интраперикардното приложение на ГЗ причинява миокардно възпаление, фиброза и дисфункция. Едновременната апликация на Ac-SDKP предпазва от нежеланите ефекти на ГЗ и води до подобряване на сърдечната функция. Тези превантивни ефекти вероятно се осъществяват чрез TGF- β /Smad3 сигналния път. Следователно лечението с Ac-SDKP е потенциална терапевтична стратегия за забавянето на прогресията на СН, индуцирана от имунологични и възпалителни реакции, като вирусен миокардит, отхвърляне на транспланта или перикардит [19]. Модифицираният цитрусов пектин (MCP) също може да се свързва към въглехидрат-разпознаващия домейн на ГЗ, като по този начин антагонизира функциите му [13]. Опитни мишки са претретирани с MCP седмица преди приложение на фолиева киселина за осъществяване на бъбречна увреда. В началната фаза промените, възникнали в резултат на бъбречния инсулт, са сигнификантно по-малко в получаващата MCP група, без това да е свързано със значими промени в експресията на ГЗ [17]. По-късно по време на възстановителната фаза при претретирания с MCP мишки се наблюдава намаление на ГЗ, асоциирано с редукция на бъбречната фиброза, макрофагите, експресията на проинфламаторни цитокини и апоптозата. Все още няма изследвания при хора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миоцитната хипертрофия, клетъчната некроза и апоптоза, интерстициалната фиброза и деградацията на колаген са главните черти на миокардното ремоделиране.

ГЗ е протеин, който директно е въввлечен във възпалителния процес и последващата фиброза в сърцето. Той е мощен прогностичен фактор по

отношение на СН. Изследването му при болни в по-ранен стадий на СН може да го направи маркер, който идентифицира тези, които са с най-висок риск от прогресия към симптомна СН.

Интригуваща е възможността да се проучи ролята на галектин-3 в патогенезата на предсърдното мъждене.

Инхибирането на профибротичното действие на ГЗ може да се превърне в таргет за превенция и лечение на сърдечно-съдовите заболявания.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Ahokas, R. A., Y. Sun, S. K. Bhattacharya et al. Aldosteronism and a proinflammatory vascular phenotype: role of Mg²⁺, Ca²⁺, and H₂O₂ in peripheral blood mononuclear cells. – *Circulation*, **111**, 2005, 51-57.
2. Brilla, C. G., G. Zhou, L. Matsubara et K. T. Weber. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. – *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **26**, 1994, 809-820.
3. Burstein, B. et S. Nattel. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **51**, 2008, 802-809.
4. De Boer, R. A., A. A. Voors, P. Muntendam et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. – *European Journal of Heart Failure*, **11**, 2009, 811-817.
5. De Boer, R. A., D. J. Lok, T. Jaarsma et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. – *Ann. Med.*, **43**, 2011, 60-68.
6. De Boer, R. A., D. J. van Veldhuisen, R. T. Gansevoort et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. – *Journal of Internal Medicine*, **272**, 2012, № 1, 55-64.
7. De Filippi, C., R. Christenson, R. Shah et al. Clinical validation of a novel assay for galectin-3 for risk assessment in acutely destabilized heart failure. – *J. Card. Fail.*, **15**, 2009, S9.
8. Dirk, J. A. Lok, P. Van Der Meer, W. Pieta et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF Study. – *Clin. Res. Cardiol.*, **99**, 2010, 323-328.
9. Galectin, 3 Product Insert (US). BG Medicine, Inc., March 2011.
10. Grandin, E. W., P. Jarolim, S. A. Murphy et al. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. – *Clin. Chem.*, **58**, 2012, № 1, 267-273.
11. Gullestad, L., T. Ueland, T. Kjekshus et al. Galectin-3 Predicts Response to Statin Therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). – *Eur. Heart J.*, 2012, doi:10.1093/eurheartj/ehs077
12. Gunja-Smith, Z., A. R. Morales, R. Romanelli et al. Remodeling of human myocardial collagen in idiopathic dilated cardiomyopathy: role of metalloproteinases and pyridinoline cross links. – *Am. J. Pathol.*, **148**, 1996, 1639-1648.
13. Gunning, A. P., R. J. Bongaerts et V. J. Morris. Recognition of galactan components of pectin by galectin-3. – *FASEB J.*, **23**, 2009, № 2, 415-424.
14. Jaarsma, T., M. H. Van Der Wal, J. Hogenhuis et al. Design and methodology of the COACH study: a multicenter randomised

Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counselling in Heart Failure. – *Eur. J. Heart Fail.*, **6**, 2004, 227-233.

15. Jorde, U. P., T. Vittorio, S. D. Katz et al. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure. – *Circulation*, **106**, 2002, 1055-1057.

16. Kolatsi-Joannou, M., K. L. Price, P. J. Winyard et D. A. Long. Modified citrus pectin reduces galectin-3 expression and disease severity in experimental acute kidney injury. – *PLoS One*, **6**, 2011, e18683.

17. Kolatsi-Joannou, M., K. L. Price, P. J. Winyard et D. A. Long. Modified citrus pectin reduces galectin-3 expression and disease severity in experimental acute kidney injury. – *PLoS One*, **6**, 2011, № 4, e18683.

18. Lendeckel, U., D. Dobrev et A. Goette. Aldosterone-receptor antagonism as a potential therapeutic option for atrial fibrillation. – *Br. J. Pharmacol.*, **159**, 2010, № 8, 1581-1583.

19. Liu, H., M. D'Ambrosio, T. Liao, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. – *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **296**, 2009, H404-12.

20. Nattel, S., B. Burstein et D. Dobrev. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. – *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, **1**, 2008, 62-73.

21. Pitt, B., W. Remme, F. Zannad et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. – *N. Engl. J. Med.*, **348**, 2003, 1309-1321.

22. Pitt, B., F. Zannad, W. J. Remme, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. – *N. Engl. J. Med.*, **341**, 1999, № 10, 709-717.

23. Pricci, G. Leto, L. Amadio et al. Role of galectin-3 as a receptor for advanced glycosylation end products. – *Kidney International*, **58**, 2000, S31-S39

24. Sharma, U., N. E. Rhaleb, S. Pokharel et al. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage. – *Am. J. Physiol.*, **294**, 2008, H1226-H1232.

25. Sharma, U. C., S. Pokharel, T. J. van Brakel et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. – *Circulation*, **110**, 2004, № 19, 3121-3128.

26. Spinale, F. G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. – *Physiol. Rev.*, **87**, 2007, № 4, 1285-1342.

27. Sutton, M. G. et N. Sharpe. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. – *Circulation*, **101**, 2000, № 25, 2981-2988.

28. Varnava, A. M., P. M. Elliott, N. Mahon et al. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. – *Am. J. Cardiol.*, **88**, 2001, № 3, 275-279.

29. Weber, K. T., C. G. Brilla et J. S. Janicki. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. – *Cardiovasc. Res.*, **27**, 1993, № 3, 341-348.

30. Weber, K. T., J. S. Janicki, S. G. Shroff et al. Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium. – *Circ. Res.*, **62**, 1988, 757-765.

31. Weber, K. T., Y. Sun et S. E. Campbell. Structural remodeling of the heart by fibrous tissue: role of circulating hormones and locally produced peptides. – *Eur. Heart J.*, **16**, 1995, (suppl. N), 12-18.

ПРЕХИПЕРТОНИЯ

П. Николов и Ф. Николов

Клиника по кардиология, УМБАЛ "Св. Георги", Медицински университет – Пловдив

PREHYPERTENSION

P. Nikolov and F. Nikolov

Clinic of Cardiology, UMHAT "ST. George", Medical University – Plovdiv

- Резюме:** Прехипертонията (ПХ) е категория артериално налягане, намираща се между нормалното и патологичното по класификацията на JNC-7 (Joint National Committee) – САЩ. Честотата ѝ в България по данни на автора е 39%. Предразполагащите фактори за появата ѝ са същите, както при артериалната хипертония. Пациентите с ПХ имат по-висок сърдечно-съдов риск от нормотониците. При прехипертоници се установява ендотелна дисфункция, повишени нива на катехоламините и отклонение в маркерите на възпалението. С възрастта голяма част от прехипертониците развиват хипертония. Този процес може да се забави с медикаменти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостеронната система (РААС). На този етап медикаментозното лечение на ПХ не е рутинно. То може да се обсъжда при пациенти с висок сърдечно-съдов риск. Задължителни са промяна в начина на живот, редукия на наднорменото тегло и корекция на останалите рискови фактор.
- Ключови думи:** прехипертония, сърдечно-съдов риск, ренин-ангиотензин-алдостеронова система
- Адрес за кореспонденция:** Д-р Петър Николов, Клиника по кардиология, Медицински университет, УМБАЛ "Св. Георги", бул. "Пещерско шосе" № 66, 4000 Пловдив; тел. 032 602 377, e-mail: peponik@yahoo.com

- Summary:** Prehypertension is a category arterial blood pressure, which stands between these of the normal and pathological arterial blood pressure, as defined by the classification of the JNC-7 (Joint National Committee) – USA. The frequency of prehypertension in Bulgaria is about 39%. The risk factors for its origin are the same as for the development of arterial hypertension. Individuals, who have prehypertension, are at a higher cardio-vascular risk, compared to those with normal blood pressure. Endothelial dysfunction, increased levels of catecholamines and inflammatory markers are found in the prehypertensives. A major part of them progresses to hypertension with aging. It is possible to delay this process by drugs acting on the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). However, at this stage the pharmacological treatment of prehypertension is not a routine procedure. It could be discussed for prehypertensives at a high cardiovascular risk. Lifestyle changes and risk factors correction are mandatory.
- Key words:** prehypertension, cardio-vascular risk, renin-angiotensin-aldosterone system
- Address for correspondence:** Petar Nikolov, PhD, Clinic of Cardiology, Medical University, UMHAT "ST. George", Str. Peshtersko shosse № 66, Plovdiv, tel:032 602 377, e-mail:peponik@yahoo.com

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, СЪЩНОСТ

Понятието прехипертония (ПХ) съществува от 2003 г. и се дава от JNC-7 (Joint National Committee) – ръководство за превенция, оценка и лечение на хипертонията в САЩ [36].

Гайдлайните на Европейската кардиологична асоциация, на СЗО (Световна здравна организация) и на Британската лига по хипертония продължават да категоризират стойностите на артериалното налягане под 140/90 mm Hg, като нормално и високо нормално артериално на-

лягане [27]. Понятието прехипертония е било известно още като гранична хипертония [22], транзиторна хипертония [4] и високо нормално кръвно налягане [37].

Според Kaplan [18] това не е болестно състояние. В действителност, това е категория артериално налягане, чиито стойности са под патологичните, но сами по себе си не са нормални.

На табл. 1 е показана класификацията според JNC-7 на стойностите на артериалното налягане според:

Таблица 1. Класификация по JNC-7

Категория:	Систолно (mm Hg)		Диастолно (mm Hg)
Нормално	< 120	и	< 80
Прехипертония	120-139	и/или	80-89
I степен	140-159	и/или	90-99
II степен	≥ 160	и/или	≥ 100

Аргументът за въвеждане на категорията прехипертония е фактът, че пациенти с тези стойности на АН имат по-висок сърдечносъдов риск. [23, 28, 38, 41]. Повишаването на артериалното налягане с 20/10 mm Hg съответно за систола и диастола удвоява сърдечно-съдов риск [23, 28, 38, 41]. Според Фрамингамското проучване, хората с прехипертония са с два пъти по-голяма вероятност да развият хипертония, отколкото тези с нормално артериално налягане.

ЧЕСТОТА НА ПРЕХИПЕРТОНИЯТА

Прехипертонията се среща по-често при мъжкия пол. Установено е, че 31% от американците имат прехипертония [18]. От тях при афроамериканците се среща по-често съответно 37%, в сравнение с белите, където честотата е 32%. За България според Николов и кол., при епидемиологично проучване сред 4520 пациенти честотата на прехипертонията е 39% [30].

ПРЕДРАЗПОЛАГАЩИ ФАКТОРИ И МЕХАНИЗМИ ЗА РАЗВИТИЕ НА ПРЕХИПЕРТОНИЯ

Възраст. Повече от 30% от възрастните имат прехипертония. От друга страна, с възрастта процентът на ПХ намалява поради пре-

минаването ѝ в хипертония. ПХ се среща по-често при младите.

Наднорменото тегло. Колкото е по-голяма телесната маса, толкова повече количество кръв е нужно, за да снабди тъканите с необходимите им кислород и хранителни съставки. Повишеният кръвен обем води до нарастване на напрежението върху съдовата стена. Разпределението на мастите също играе важна роля – лицата с абдоминален тип затлъстяване са с по-голям риск от развитие на хипертония.

Полът също има значение, като ПХ е по-често срещана при мъжете [10, 42].

Дислипидемията и диабетът също повишават риска от поява на прехипертония [10, 26].

Резултати от нови проучвания показват, че хора с прехипертония имат повишени нива на **възпалителни маркери** (С-реактивен протеин, хомоцистеин, тумор-некротизиращ фактор) сравнени с нормотоници

Подобно на определението, че атеросклерозата е възпалително заболяване, някои автори си позволяват да заключат, че хипертонията също попада в тази категория [4, 20].

Друго проучване, включващо здрави хора с прехипертония и нормотоници с нормално тегло, изследва нивата на **адипонектин и резистин** [4, 20, 42]. Адипонектинът стимулира мастнотъканната оксидация и подобрява глюкозния метаболизъм. Също така инхибира възпалението и възможната атерогенеза, като супресира миграцията на моноцити и макрофаги и трансформацията им в пенести клетки. Резистинът повишава инсулиновата резистентност и процеса на атерогенезата. Резултатите показват, че при липса на съществени сърдечно-съдови рискови фактори, прехипертониците имат по-високи плазмени нива на резистин и по-ниски на адипонектин в сравнение с нормотониците.

Според S. Julius и S. Nesbitt [17] симпатиковата активност и хемодинамичният модел се променят във времето в посока от висок минутен обем (МО) към висока периферно съдово-съпротивление (ПСС). Тези промени се обясняват със структурните промени в сърцето и съдовете. Намаляване на лявокамерния къмплаиънс и α -адренергичната активност,

намаляват МО. С развитие на артериоларната хипертрофия се увеличава ПСС и необходимостта от повишена симпатикова активност за поддържане на АН. Според тази хипотеза при възрастни ще доминира хемодинамичен вариант с ПСС и намалена симпатикова активност. Според други автори [27] симпатиковата нервна активност е повишена при възрастни. Grassi и сътр. [12] доказват, че при хора с маскирана хипертония има маркатно повишена симпатикова активност, като често това е съчетано с метаболитни и барорексфлексни нарушения. Julius през 1991 г. установява, че при така наречената *гранична хипертония* се отчита повишена сърдечна честота, повишен сърдечен индекс и високи нива на норепинефрина.

Известно е, че началното повишение на АН е свързано най-често с хиперкинетичен тип циркулация. При АХ настъпва съдово ремоделиране, което може да бъде хипертрофично или еутрофично [2, 3]. При хипертрофичното съдово ремоделиране нараства дебелината на медията и се намалява луменът на съда с нарушено съотношение медия/лумен в полза на медията. При еутрофичното съдово ремоделиране луменът на съда намалява, без да се променя медията. Еутрофичното съдово ремоделиране засяга предимно артериолите, а хипертрофичното – големите артерии. Еутрофичното съдово ремоделиране е ранна проява на есенциалната хипертония [2, 3, 5].

Съдовото ремоделиране при прехипертония се свързва и с отклонение в ендотелната функция.

Може да се обобща, че предразполагащите фактори за ПХ, са същите като при АХ. Това показва, че ПХ е етап от развитието на АХ. В тази връзка **фамилната обремененост, заседналият начин на живот [35], повишеният прием на сол [7, 14, 39] и злоупотребата с алкохол [31, 47]** също повишават риска от поява на ПХ.

Клинична характеристика на прехипертонията

Прехипертонията не е свързана с определени симптоми, още повече при пациенти с напреднала артериална хипертония е въз-

можно да няма оплаквания. Единственият начин да се открие прехипертонията е като се следят стойностите на артериалното налягане.

Прехипертонията може да засегне прицелните органи и да повиши риска от инфаркт, инсулт и сърдечна недостатъчност. Това състояние протича най-често безсимптомно. Известно е, че СС риск се увеличава с покачване на АН [15]. Пациенти с ПХ имат два пъти по-висок риск от тези със САН по-малко от 115 mm Hg за развитието на коронарна болест или инсулт. Сърдечно-съдовата смъртност се увеличава с 66% [24]. Прехипертонията е отговорна за около 3,4% от всички хоспитализации и около 9% от общата смъртност [33]. Повишеният СС риск при ПХ се дължи на акселериране на субклинично изявената атеросклероза. При ПХ се отчита нарастване на:

- задебеляването на интима-медия на каротидната артерия [44];
- коронарна атеросклероза [40];
- нивата на оксидирания LDL холестерол [40];
- микроалбуминурия [21];
- С-реактивния протеин, TNF- α , хомоцистеини, интерлевкин [4, 20].

Прехипертонията често се съчетава с други сърдечно-съдови рискови фактори, като наднормено тегло и дислипидемия [10, 42].

Установено е, че при 1/3 от хората на възраст между 35 и 64 год. с диагностицирана прехипертония, тя прогресира в хипертония в рамките на 4 години [41]. Прогресията в клинична хипертония зависи от изходните стойности на кръвното налягане и възрастта. Прехипертонията като диагноза започва да намалява около 65-годишна възраст, като при повечето прехипертоници до този момент изявата на клиничната хипертония е налице [42]. Доказателства от плацебо-контролирани проучвания, в които блокадата на ангиотензиновите рецептори се асоциира с намалена прогресия в клинична хипертония в период от 2 години, предполагат, че ренин-алдостерон-ангиотензиновата система и симпатиковата нервна система играят важна роля в прогресията в клинична хипертония [34].

ПХ може да се разглежда като преходен етап от нормално артериално налягане към хи-

пертония. Затова в този предклиничен период могат да се наблюдават хемодинамични отклонения характерни за ранния период на АХ.

ДИАГНОСТИКА НА ПРЕХИПЕРТОНИЯТА

Понятието ПХ се базира на измерване на артериалното налягане в **лекарския кабинет** (office BP от класификацията на JNC-7). В стандартите на другите начини на изследване – 24-часово амбулаторно мониториране на АН (ABPM), измерено в дома АН (home BP) не съществува терминът прехипертония.

Тези методи могат да бъдат използвани за прецизиране на диагнозата ПХ.

Има се в предвид фактът, че голям процент от пациентите с нормално АН и/или ПХ могат да имат маскирана хипертония. Според д-р Praveen Veerabhadrapa процентът на маскираната хипертония сред афроамериканците е 48 [1].

24-часовото амбулаторно изследване е удобен начин за установяване на стойностите на налягането в условия, близки до нормалния живот. Известно е, че резултатите от това мониториране корелират с органните увреди и по-точно отразяват терапевтичното повлияване. Този тип на измерване на налягането дава представа за дневните и нощните стойности и разликите между тях, за повишаването в сутрешните часове и вариабилитета на налягането.

Домашно измерено артериално налягане – самостоятелно измереното от пациента артериално налягане може да даде информация за промените, свързани с ежедневиия живот на болния. При тях се избягва вероятността и от "хипертония на бялата престилка".

В резюме може да се каже, че диагнозата прехипертония се поставя на базата на офисното измерено АН, а 24-часовото мониториране и домашно измереното АН изключва вероятностите за маскирана хипертония и хипертония на бялата престилка.

Като състояние с повишен СС риск и вероятност за преход към хипертонията за ПХ е важно да се установи дали съществуват лабораторни или инструментални отклонения.

Както бе споменато по-горе могат да се установят повишени стойности на С-реактивен протеин, хомоцистеини, TNF- α , интерлевкин.

Повишеният тонус на симпатикуса е предпоставка за високи стойности на катехоламините.

Като предклинично състояние от изключителна важност е да се установи дали са налице субклинични органни увреждания. За тази цел е нужно да се прилагат методики с висока сензитивност и специфичност за ранно съдово засягане.

Методите за изследване при ПХ могат да бъдат в насока установяване на **промени в съдовото ремоделиране** и в посока за диагноза на **ендотелна дисфункция**. Същевременно могат да се търсят отклонения в **маркерите на възпаление**, като израз на акселерация на процеса на атерогенеза.

ИЗСЛЕДВАНЕ НА РИГИДНОСТТА НА АОРТАТА

Терминът *ригидност* означава съпротивление на разтягане и е обратен на понятието къмплайънс, т.е. един съд (в частност аортата), ако има малка ригидност, ще има голям къмплайънс. Според своите еластични качества артериалното съдово русло може да се разглежда на проксимален и дистален сегмент. Проксималният е представен от аортата и големите артерии. Изграден е от гладкомускулни клетки от неврален произход и има ниска ригидност. Тези съдове се влияят значително от възрастта и артериалното налягане. Дисталният сегмент се характеризира с висока ригидност и съдовете са изградени главно от гладкомускулни клетки с изразени съкратителни качества.

В клиничен аспект е важно да можем да измерваме показатели, отразяващи ригидността на съдовете, изхождайки от факта, че ПХ, предизвиквайки неблагоприятно съдово ремоделиране, ще увеличи артериалната ригидност. Повишената ригидност предизвиква покачване на пулсовата вълна (pulse wave velocity – PWV). Скорост над 12 m/s е сигурен показател за увеличена ригидност, като е независим предиктор за кардиоваскуларна заболяемост и смъртност [11].

Редица автори установяват при ПХ промяна в ригидността на артериалното съдово русло главно чрез увеличени стойности на PWV. Това рефлектира върху левокамерната (ЛК) функция

и респективно се установява увеличен индекс на ЛК маса, както и диастолна дисфункция, отразена с трансмитрален кръвоток [8]. Други автори установяват и увеличена интима–медия на каротидната артерия в сравнение със здрави лица [19].

Логично е, че при наличие на морфологични промени в съдовете настъпват промени и в ендотелната функция

МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НА ЕНДОТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ

Оценката на ендотелната дисфункция може да се осъществи по инвазивен и неинвазивен начин. В клиничната практика неинвазивните методи имат много по-широко приложение. Към тях спадат:

1. Оценка на серумните маркери за ендотелно активиране – ендотелин-1, фактор на Вилебранд (vWF), тъканен плазминоген-активатор (tPA), плазминоген-активаторен инхибитор (PAI-1), междуклетъчни адхезионни молекули (ICAM-1), съдови клетъчни адхезионни молекули (VCAM-1), E-SELECTIN, P-selectin, асиметричен диметиларгинин (ADMA), C-реактивен протеин, хомоцистеин, фибриноген.

2. Функционални тестове за оценка на ендотелна дисфункция:

- поток-индуцирана вазодилатация на брахиалната артерия;
- позитрон емисионна томография;
- артериална ригидност;
- изследване дебелината на вътрешната каротидна артерия;
- капиляроскопия.

С най-голяма клинична стойност е поток-индуцираната вазодилатация (FMD) на а. brachialis.

През последните години редица автори установяват, че при ПХ се установява нарушена FMD [1].

ЛЕЧЕНИЕ

Пехипертонията е прекурсор на хипертонията и е свързана с повишен кардиоваскуларен риск. Тези факти налагат извода, че категорията прехипертоници се нуждаят от ранна профилактика и евентуално медикаментозно лечение.

Категорично е становището, че е необходима промяна в начина на живот, хранителните навици, тегло, физическа активност.

Немедикаментозно лечение

Редукция на теглото. Клиничните данни показват, че загуба на 10 kg от теглото води до понижение на АН с 6,0/4,6 mm Hg [29]. Степента на редукция на теглото е пропорционална на намалението на АН до определени граници. При прехипертоници това може да забави развитието на хипертонията. При хипертоници може да намали броя на лекарствата. Механизмите, по които намалението на теглото понижава АН, са:

- понижаване активността на СНС;
- намаляване активността на РААС;
- подобряване на инсулиновата сензитивност;
- намаляване на плазмения лептин;
- подобряване на ендотелната функция.

Повишена физическа активност. Системната физическа активност се определя като изотоничен тип натоварване (бягане, плуване, разходка) в повечето дни на седмицата в рамките на 30 min с натоварване около 50-60% от максималното за възрастта. Физическата активност редуцира АН около 3/2,4 mm Hg [6]. Ефектът, свързан с редукция на теглото, благоприятното въздействие на т.нар. shear stress върху ендотелната функция, подобрява инсулиновата сензитивност, намалява се коремната обиколка, повишава се HDL холестеролът. Не се препоръчват изометрични натоварвания, като вдигане на тежести и др. Редовната физическа активност по време на бременност понижава процента на прееклампсия.

Ограничаване консумацията на алкохол. Много проучвания и метаанализи показват, че между консумацията на алкохол и СС риск съществува т.нар. J-крива (зависимост). Тези, които умерено консумират алкохол, имат по-малък СС риск от въздържателите, като при увеличаване на консумацията се увеличава и рискът [43].

Пациентите трябва да се съветват да ограничат дневната консумация до 20 g абсолютен алкохол за мъжете и до 10 g за жените.

Ограничаване консумацията на сол. Контролирани проучвания показват, че огранича-

ването на консумацията на готварска сол (NaCl) с около 5,0 g дневно намалява АН средно с 4-6 mm Hg [13]. Ефектът от ограничаването на солта е по-изразен при т.нар. сол-зависими пациенти, възрастни, черна раса. Редукцията на солта намалява загубата на К, редуцира протеинурията, понижава Ca^{2+} екскреция, намалява смъртността от инсулт. Силното ограничаване на солта в съвременни условия е трудно. Като възможна граница се препоръчва NaCl под 5 g дневно. Безсолното хранене трябва да стане диетичен навик, така че след време пациентът да се дразни от "нормално" солена храна. Избягване на соленото се постига с добавяне на кисел вкус (лимон) и с употреба на калиева сол.

Допълнителни диетични препоръки. На хипертониците се препоръчва диета, богата на плодове, зеленчуци, риба, и ограничаване на продукти, богати на холестерол (DASH diet). Малки проучвания показват и ползата от високи дози омега-3 ненаситени мастни киселини, съдържащи се в съомгата. Добавянето на магнезий и калций е обект все още на изследване.

Употребата на три кафета дневно покачва АН средно с 4/3 mm Hg, към което се развива и толеранс. Няма данни, че кафето повишава сърдечно-съдовата смъртност.

Медикаментозно лечение

Клиничният опит за медикаментозно лечение на ПХ е твърде ограничен – проучванията TROPHY [46] и PHARAO [35]. В ход са още 2 големи проучвания CHINOM (Китай) и PREVER (Бразилия), които използват диуретик като активна субстанция [9].

В момента са спорени въпросите за начало на медикаментозно лечение, за избора на медикамент и продължителността на лечение.

Първото проучване за медикаментозно лечение на ПХ – TROPHY, има за цел да установи, дали фармакологичното лечение на ПХ спира или забавя преминаването ѝ в артериална хипертония. В проучването TROPHY 772-ма души със САН между 130 и 139 mm Hg и ДАН 80-89 mm Hg са рандомизирани да приемат 16 mg Candesartan или плацебо. Едновременно с това пациентите са променили и начина си на живот. Общото наблюдение трае четири години. След двегодишно проследяване процентът на хипертония е с 66 по-нисък при групата,

третирана с Candesartan. През следващите две години пациентите не приемат медикаменти. Оказва се, че в групата, третирана с Candesartan, появата на хипертония се забавя и процентът на новопоявила се хипертония е с 16% по-малък, въпреки че не са на активно лечение. Същевременно близо 2/3 от плацебо групата развиват хипертония I степен, изискваща терапия, още в хода на извършеното проучване.

Хипотезата е, че ранното лечение с блокери на РААС може да забави прогресията на ПХ в хипертония.

Подобно е проучването PHARAO, където се сравнява ефектът на Ramipril с плацебо за превенция за развитие на хипертония.

- 1008 пациенти с високо нормално АН, разделени в две групи – на терапия с Ramipril и плацебо, се проследяват 3 години.

- Първични критерии – превенция на появата на хипертонията.

- Вторични критерии – редукция на мозъчно-съдовите и коронарните инциденти.

Лечението с Ramipril сигнификантно понижава риска от поява на хипертония с 34,4%. Липсват разлики по отношение на вторичните критерии.

Предстои тестването на вероятността приемът на диуретик да ограничи преминаването на ПХ в хипертония в проучванията CHINOM и PREVER. Идеята да се използва диуретик не е толкова патофизиологично издържана, а в съображение идва необходимостта да се използват медикаменти с най-ниска стойност за здравноосигурителната система.

От тези данни става ясно, че медикаментите блокиращи ефектите на РААС, са в състояние да забавят прехода на ПХ в хипертония. Това не означава, че всички пациенти с ПХ трябва да бъдат на този тип лечение.

Според препоръките на ESH-2009 медикаментозното лечение на хипертонията се определя от две неща:

1. Стойностите на САН и ДАН.
2. Нивото на общия СС риск.

Отнесено към частта прехипертония при пациенти с високо нормално налягане (130-139/85-89 mm Hg), медикаментозна терапия трябва да се започне в случаите с диабет, ИБС, ХАНК, МСБ[32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прехипертонията се явява състояние, което се определя въз основа на офисното измерване на АН, по класификацията на JNC-7.

ПХ предполага по-висок риск от развитие на сърдечно-съдови инциденти и е пекурсор за хипертония. Близко 3/4 от пациентите с ПХ развиват хипертония в рамките на 10 години [9].

Преходът към хипертония може да се забави посредством медикаменти, блокиращи РААС. На този етап, на медикаментозно лечение подлежат високорисковите пациенти.

Основен подход е промяната в начина на живот и корекцията на рисковия профил на пациента с немедикаментозни средства.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

- Kasheem, A. et al. Effect of pre-hypertension on endothelial function and intima media thickness of the carotid artery in African americans. – JACC, **57**, 2011, 14.
- Bergel, Dh. The dynamic elastic properties of the arterial wall. – J. Physiol., **156**, 1961, 458-469.
- Boutouyrie, P. et al. Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. – J. Hypertens, **10**, 1992, № 6, S87-S91.
- Chrysohoou, C. et al. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: the ATTICA study AM – J. Hypertens., **17**, 2004, № 7, 568-573.
- Cohn, J. N. et al. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. – Hypertension, **26**, 1995, 2-9.
- Cornelissen, V. A. et R. H. Fagard. Effects of endurance training on blood hypertensive patients. – Circulation, **111**, 2005, 1012-1018.
- Cutler, J. A. et al. Randomized trials of sodium reduction: an overview. – Am. J. Clin. Nutr., **65**, 1997, (2 Suppl.), S643-S65.
- Erdogan, D et al. Echocardiographic predictors of progression from prehypertension to hypertension. – J. Hypertens, **30**, 2012, № 8, 1639-1645.
- Flávio, D. et al. A comparison between diuretics and angiotensin-receptor blocker agents in patients with stage I hypertension (PREVER-treatment trial): study protocol for a randomized double-blind controlled trial. – Trials., **12**, 2011, 53.
- Greenlund, K. J. et al. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States. – Arch. Int. Med., **164**, 2004, № 19, 2113-2118.
- Gruickshank, K. et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance. An integrated index of vascular function? – Circulation, **106**, 2002, 2085-2090.
- Guido Grassi et al. Neurogenic Abnormalities in Masked Hypertension. – Hypertension, **50**, 2007, 537.
- He, F. J. et al. How far should salt intake be reduced. – Hypertension, **42**, 2003, 1093-1099.
- He, J. et al. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. – Hypertension, **35**, 2000, № 2, 544-549.
- He, J. et P. K. Whelton. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. – Am. Heart J., **138**, 1999, (3 Pt 2), 211-219.
- Julius, S. et al. Borderline hypertension – a critical review. – J. Chronic Dis., **23**, 1971, 723-754.
- Julius, S. et al. Sympathetic overactivity in hypertension. – Am. J. Hypertens., 1996, 113-120.
- Kaplan, N. Kaplan's Clinical Hypertension-Ninth Edition, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2006, 11-12.
- Kim, S. H. et al. Early abnormalities of cardiovascular structure and function in middle-aged Korean adults with prehypertension: The Korean genome epidemiology study. – Am. J. Hypertens, **24**, 2011, № 2, 218-224.
- King, D. E. et al. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. – J. Clin. Hypertens, **6**, 2004, № 10, 562-568.
- Lee, J. E. Kim et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. – Hypertension, **47**, 2006, № 5, 962-967.
- Levy, R. L. et al. Transient hypertension: its significance in terms of later development of sustained hypertension and cardiovascular renal diseases. – JAMA, **126**, 1944, 829-833.
- Levy, R. L. et al. Transient hypertension: the relative prognostic importance of various systolic and diastolic levels. – JAMA, **128**, 1945, 1059-1061.
- Lewington, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. – Lancet, **360**, 2002, № 9349, 1903-1913.
- Lüders, St. et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure – a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. – Hypertension, **26**, 2008, № 7, 1487-1496.
- Mainous, A. G. III et al. Prehypertension and mortality in a nationally representative cohort. – Am. J. Cardiol., **94**, 2004, № 12, 1496-1500.
- Narkiewicz, K. et al. A gender selective interaction between aging, blood pressure and sympathetic nerve activity. – Hypertension, **45**, 2005, 522-525.
- Neaton, J. D. et al. Impact of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular mortality. – In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. Vol. 1. New York, Raven Press, 1995, 127.
- Neter, J. E. et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. – Hypertension, **42**, 2003, 878-884.
- Nikolov, F. et al. Prevalence and Risk Profile of Prehypertension in South Bulgaria. Conference on PreHypertension & Cardio Metabolic Syndrome, 7 February, 24-27, 2011, Vienna, Austria, PO-51
- Puddey, I. B. et al. Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men: a randomized controlled trial. – Hypertension, **7**, 1985, № 5, 707-713.
- Reappraisal of European guidelines of hypertension management. – J. Hypertension, **27**, 2009, № 11, 2121-2158.
- Russell, L. B. et al. Effects of prehypertension on admissions and deaths: a simulation. – Arch. Intern. Med., **164**, 2004, № 19, 2119-2124.
- Schiffrin, E. L. et al. Progressive improvement in the structure of resistance arteries of hypertensive patients after 2 years of treatment with an angiotensin I-converting enzyme

inhibitor: comparison with effects of a betablocker. – *Am. J. Hypertens*, **8**, 1995, 229-236.

35. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, phase I. – *JAMA*, **267**, 1992, № 9, 1213-1220.

36. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. – *JAMA*, **289**, 2003, 2560-2571.

37. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Bethesda, Md.: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997. (NIH publication no. 98-4080.)

38. Thomson, K. J. Some observations on the development and course of hypertensive vascular disease. – *Proc. Ann. Meet. Med. Sect. Am. Life Conv.*, **38**, 1950, 85-112.

39. TOHP 2-The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high normal blood pressure: the Trials of Hypertension Prevention, phase II. – *Arch. Intern. Med.*, **157**, 1997, № 6, 657-667.

40. Toikka, J. O. *et al.* Increased arterial intima-media thickness and in vivo LDL oxidation in young men with borderline hypertension. – *Hypertension*, **36**, 2000, № 6, 929-933.

41. Vasan, R. S. *et al.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. – *N. Engl. J. Med.*, **345**, 2001, 1291-1297.

42. Wang, Y. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new National Joint Committee Guidelines. – *Arch. Int. Med.*, **164**, 2004, № 19, 2126-2134.

43. Wannamethee, S. G. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. – *Stroke*, **27**, 1996, 1033-1039.

44. Washio, M. *et al.* Role of prehypertension in the development of coronary atherosclerosis in Japan. – *J. Epidemiol.*, **14**, 2004, № 2, 57-62.

45. Whelton, P. K. *et al.* Sodium restriction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: A randomized controlled trial of non-pharmacologic interventions in the elderly (TONE). – *JAMA*, **279**, 1998, № 11, 839-846.

46. Williams, S. A. *et al.* TROPHY Study Investigators. An evaluation of the effects of an angiotensin receptor blocker on health-related quality of life in patients with high-normal blood pressure (prehypertension) in the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY). – *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*, **10**, 2008, № 6, 436-442.

47. Xin, X. *et al.* Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. – *Hypertension*, **38**, 2001, № 5, 1112-1117.

ЧЕСТОТА И РАЗВИТИЕ НА НАРУШЕНИЯТА НА ГЛЮКОЗНИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ

Ж. Чернева, С. Денчев и Р. Чернева

Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска” – София

FREQUENCY AND PROGRESSION OF GLUCOSE METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Zh. Cherneva, S. Denchev and R. Cherneva

Clinic of Cardiology, UMHAT "Alexandrovskia" – Sofia

Резюме:

Увод: Нарушенията в глюкозния метаболизъм (ГМ) играят важна роля в близката и далечната прогноза при пациенти с остър коронарен синдром (ОКС). Те са само един от основните компоненти на метаболитния синдром, чийто правилен контрол може да намали сърдечно-съдовия риск. По тези причини е необходимо нарушенията на глюкозния метаболизъм да бъдат диагностицирани с надежден метод, какъвто е оралният глюкозо-толерантен тест (ОГТТ). **Цел:** Да се проследи глюкозометаболитният статус при пациенти с ОКС при дехоспитализацията, както и на шестия месец и първата година чрез ОГТТ и да се определи силата на неговото диагностично значение за откриване на трайността на латентните нарушения на гликемията при тази група пациенти. **Материал и методи:** Определена е честотата на нарушенията на глюкозния метаболизъм при 250 (98%) от пациентите с ОКС при дехоспитализацията, при 100 (39,2%) – на шестия месец, и при 145 (56,7%) – на първата година. Проследен е глюкозометаболитният статус при отделните пациенти на шестия месец и първата година. Видът нарушение на глюкозния метаболизъм е определен според критериите на WHO. **Резултати:** При пациенти с ОКС нарушенията на глюкозния метаболизъм бяха много чести при дехоспитализацията. Такива бяха установени при 199 (80%) от тях. Повечето пациенти, които при дехоспитализацията са без нарушения на гликемията или са с нарушен глюкозен толеранс, не развиват нарушения на глюкозния метаболизъм на шестия месец и на първата година. Обратно, тези с новооткрит захарен диабет тип 2 или нарушен глюкозен толеранс в съчетание с нарушена гликемия на гладно с голяма вероятност имат нарушения на гликемията на шестия месец и първата година. Възможни са преходи от един към друг статус на ГМ. **Заключение:** Честотата на нарушенията на гликемията при пациентите с ОКС е голяма, затова откриването им е твърде важно за тяхната прогноза. Диагностичната стойност на ОГТТ за откриване на трайните нарушения на глюкозния метаболизъм е най-голяма на първата година след индексното събитие.

Ключови думи:

нарушения на глюкозния метаболизъм, остър коронарен синдром, ОГТТ

Адрес

за кореспонденция:

Жейна Влаева Чернева, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска”, бул. „Св. Г. Софийски” № 1, 1431 София, тел.: 0889374028, e-mail: jenicherneva@yahoo.com

Summary:

Background: Glucose metabolism (GM) disorders play a significant role in the short- and long-term prognosis of patients with acute coronary syndrome (ACS). They are only one of the components of the metabolic syndrome, whose strict control can decrease the cardiovascular risk. Thus, it is necessary glucose metabolism disorders to be diagnosed by a reliable method, such as the oral glucose-tolerance test (OGTT). **Aim:** To determine the glucometabolic status in acute coronary syndrome patients at discharge, as well as at the sixth month and at the first year by applying the OGTT and to define the importance of its diagnostic applicability for determining the persistence of latent glucose metabolism disorders in this group of patients. **Methods:** The frequency of glucose metabolism disorders was determined in 250 (98%) patients with ACS at discharge, in 100 (39.2%) patients at the sixth month and in 145 (56.7%) patients at the first year. The glucometabolic status of each patient was followed-up at the sixth month and at the first year. The type of glucose metabolism disorder was defined by applying the WHO criteria. **Results:** In the ACS patients, glucose metabolism disorders were common at discharge. There were found in 199 (80%) of them. Most of the patients, who were without any glycaemic disorder or impaired glucose tolerance at discharge, had no glucose metabolism disorder at the sixth month and at the first year. On the contrary, those who were with newly found diabetes mellitus or impaired fasting glycaemia in combination with impaired glucose tolerance were more likely to have glycaemic disorder at the sixth month and at the first year. Different types of progression of glucometabolic status were possible. **Conclusion:** The frequency of glycaemia disorders in patients with ACS is high, so their detection is important for the prognosis. The diagnostic applicability of the OGTT for determining the persistent disorders of glucose metabolism is most reliable one year after the index event.

Key Words: glucose metabolism disorders, acute coronary syndrome, OGTT

Address for correspondence: Zheyne Vlaeva Cherneva, Clinic of Cardiology, University Hospital "Alexandrovska", 1 Sv. G. Sofiyski Blvd, 1431 Sofia, Bulgaria, tel.: 0889374028, e-mail: jenicherneva@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Острите коронарни синдроми (ОКС) често провокират изявата на недиагностицирано до момента, латентно протичащо нарушение на глюкозния метаболизъм (ГМ), включително и при пациенти с нормални стойности на кръвната захар при приема [14]. Налице са данни, че хипергликемията при хоспитализацията и по време на болничния престой е по-силен независим прогностичен фактор за намалена преживяемост в сравнение с вече известен захарен диабет [1, 4, 11, 16, 17]. Новооткритите нарушения на гликемията при пациенти с ОКС корелират с повишен риск от бъдещи сърдечно-съдови инциденти, особено при наличие на метаболитен синдром [2, 7, 9, 13, 18].

Целта на нашето проучване е да се проследи глюкозометаболитният статус при пациентите с ОКС при дехоспитализацията чрез орален глюкозотолерантен тест (ОГТТ) и да се установи честотата на трайните отклонения на глюкозния метаболизъм, определени чрез същия тест на шестия месец и първата година.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Клинико-демографски характеристики на общата група пациенти с ОКС (табл. 1.)

Изследвани са общо 255 пациенти с диагноза ОКС (остър миокарден инфаркт със ST-елевация – STEMI; остър миокарден инфаркт без ST-елевация – NSTEMI; нестабилна ангина пекторис – НАП), приети и лекувани в Клиника по кардиология УМБАЛ "Александровска" – София, за периода от 02.2009 до 12.2010 г. От тях 90 (35,3%) са жени на средна възраст 68,3 (\pm 12,6) и 165 (64,7%) са мъже на средна възраст 61,3 (\pm 11,0). Средната възраст за цялата група е 63,78 (\pm 12,0). Сто и петдесет (58,8%) са с ОМИ със ST-елевация, 23 (9,0%) – с ОМИ без ST-елевация, 82 (32,1%) – с нестабилна

ангина; 39 (15,3%) – с преживян миокарден инфаркт; 75 (29,4%) – с придружаващо съдово заболяване; 68 (26,7%) – с известен захарен диабет; 164 (64,3%) – с дислипидемия; 232-ма (91%) – с артериална хипертония; 107 (42%) – пушачи.

Таблица 1. Клинико-демографски характеристики при хоспитализацията на пациенти с ОКС със и без нарушения на гликемията

Пол	90 (35,3%) жени
	165 (64,7%) мъже
Възраст	63,78 (\pm 12,0)
	68,3 (\pm 12,6) жени
	61,3 (\pm 11,0) мъже
Диагноза при приемането	150 (58,8%) ОМИ със ST-елевация
	23 (9,0%) ОМИ без ST-елевация
	82 (32,2%) Нестабилна ангина
Известен захарен диабет тип 2	68 (26,7%)
Преживян МИ	39 (15,3%)
Придружаващо съдово заболяване	75 (29,4%)
Пушачи	107 (41,2%)
Дислипидемия	164 (64,3%)
Артериална хипертония	232 (91%)

Определяне на нарушенията на гликемията при пациенти с ОКС

Вътреболнична смъртност е регистрирана при 5 (2%) лица от изследваната група пациенти. При останалите 250 (98%) при изписването след проявите на ОКС е определен глюкозният метаболитен статус. Поради лош къмплайънс на шестия месец е определен метаболитният статус при 100 (39,2%); на първата година – при 145 (56,7%). При 182 (71,4%) от недиабетичите при дехоспитализирането на 68 (26,7%) – на шестия месец, и 91 (35,7%) – на първата годи-

на, е направен ОГТТ (0 мин.; 120 мин.), както е изследван и гликираният хемоглобин. На 65 (25,5%) от пациентите с известен захарен диабет при изписването, на 32 (12,5%) – на шестия месец, и при 55 (21,6%) – на първата година е определен гликираният хемоглобин.

Нарушенията на гликемията при пациенти с ОКС включват известен захарен диабет тип 2 и новооткрити нарушения на гликемията – новооткрит захарен диабет тип 2, нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно. „Здрави“ са пациентите без нарушения на гликемията. Видът нарушение на ГМ е определено според критериите на WHO.

Статистически методи

За оценка развитието на нарушенията на глюкозния метаболизъм при пациенти с ОКС беше приложен непараметричният метод – χ^2 (модифицираният тест на McNemar за категорични променливи).

РЕЗУЛТАТИ

Честота и проследяване на глюкозометаболитния статус при пациентите с ОКС

А. При дехоспитализацията

На табл. 2 е показана честотата на ГМ при дехоспитализацията.

Таблица 2. Честота на ГМ при дехоспитализацията

Глюкозометаболитен статус	Диагноза за глюкозен метаболизъм при дехоспитализацията 250/255 (98%)
Без нарушения на гликемията „Здрави“	51 (20,4%)
Известен захарен диабет тип 2	68 (27,2%)
Новооткрит захарен диабет тип 2	52 (20,8%)
Нарушен глюкозен толеранс	59 (23,6%)
Нарушена гликемия на гладно	1 (0,4%)
Нарушен глюкозен толеранс + нарушена гликемия на гладно	19 (7,6%)

Б. На шестия месец и първата година:

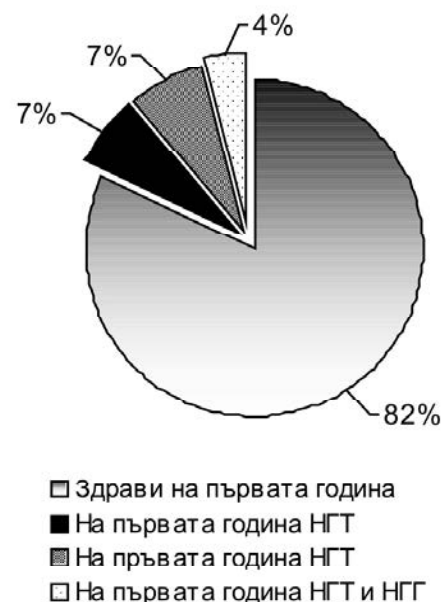
На шестия месец е определен глюкозният метаболитен статус при 100 (39,2%). (табл. 3),

а на първата година – при 145 пациенти (56,7%) (табл. 4).

Двадесет и четири от 51 (47%) пациенти без нарушения на гликемията са проследени на шестия месец и 28 от 51 (55%) – на първата година. Фиг. 1 представят тяхното развитие на шестия месец и фиг. 2 – на първата година.



Фиг. 1. От 51 пациенти без нарушения на гликемията при дехоспитализацията – 24 пациенти (47%) без нарушения на гликемията, проследени на 6-ия месец)



Фиг. 2. От 51 пациенти без нарушения на гликемията при дехоспитализацията – 28 пациенти (55%) без нарушения на гликемията, проследени на 1-вата година

Таблица 3. Проследяване на глюкозометаболитния статус на шестия месец при пациенти с ОКС

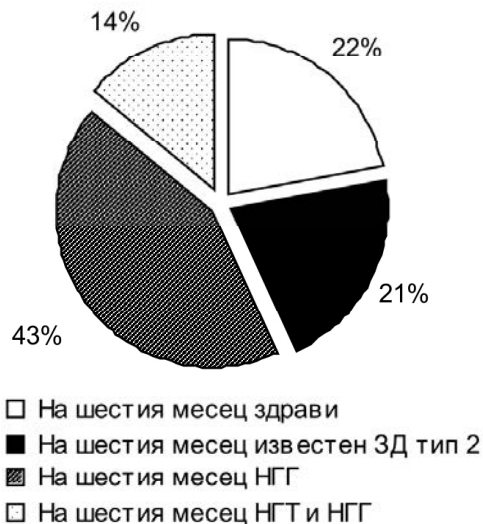
Диагноза за глюкозен метаболизъм	Проследени болни n (%)	Диагноза за глюкозен метаболизъм на шестия месец						Общ брой проследени пациенти в различните подгрупи при дехоспитализацията
		„Здрави“	Известен ЗД тип 2	Новооткрит ЗД тип 2	Нарушен глюкозен толеранс	Нарушена гликемия на гладно	Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно	
Диагноза за глюкозен метаболизъм при дехоспитализацията	„Здрави“ 24/51 (47%)	19	0	0	2	2	1	24
	Известен ЗД тип 2 27/68 (40%)	79,2%	0%	0%	8,3%	8,3%	4,2%	100%
	Новооткрит ЗД тип 2 14/52 (27%)	0	27	0	0	0	0	27
	Нарушен глюкозен толеранс 25/59 (42%)	0%	100,0%	0%	0%	0%	0%	100%
	Нарушена гликемия на гладно 1/1 (100%)	3	3	0	6	0	2	14
Общ брой пациенти в различните подгрупи на шестия месец	Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно 9/19 (47%)	21,4%	21,4%	0%	42,9%	0%	14,3%	100,0%
	Нарушен глюкозен толеранс 25/59 (42%)	15	0	1	5	2	2	25
	Нарушена гликемия на гладно 1/1 (100%)	60,0%	0,0%	4,0%	20,0%	8,0%	8,0%	100,0%
	Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно 9/19 (47%)	1	0	0	0	0	0	1
		100,0%	0%	0%	0%	0%	0%	100,0%
		3	0	2	3	0	1	9
		33,3%	0%	22,2%	33,3%	0%	11,2%	100,0%
		41	30	3	16	4	6	100
		41,0%	30,0%	3,0%	16,0%	4,0%	6,0%	100,0%

Таблица 4. Проследяване на глюкозометаболитния статус на първата година при пациенти с ОКС

Диагноза за глюкозен метаболизъм	Проследени болни n (%)	Диагноза за глюкозен метаболизъм на първата година						Общ брой проследени пациенти в различните подгрупи при дехоспитализацията
		„Здрави“	Известен ЗД тип 2	Новооткрит ЗД тип 2	Нарушен глюкозен толеранс	Нарушена гликемия на гладно	Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно	
Диагноза за глюкозен метаболизъм при дехоспитализацията	„Здрави“ 28/51 (55%)	23	0	0	2	2	1	28
	Известен ЗД тип 2 39/68 (57%)	82,1%	0%	0%	7,1%	7,1%	3,6%	100,0%
	Новооткрит ЗД тип 2 27/52 (52%)	0	39	0	0	0	0	39
	Нарушен глюкозен толеранс 39/59 (66%)	0%	100%	0%	0%	0%	0%	100,0%
	Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно 12/19 (63%)	5	15	0	7	0	0	27
Общ брой пациенти в различните подгрупи на 1-ата година	Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно 12/19 (63%)	18,5%	55,5%	0%	25,9%	0%	0%	100,0%
	Нарушен глюкозен толеранс 39/59 (66%)	23	0	6	7	1	2	39
	Нарушена гликемия на гладно 2/2 (100%)	59,0%	0%	15,3%	17,9%	2,6%	5,1%	100,0%
	Нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно 12/19 (63%)	2	0	3	3	2	2	12
		16,7%	0%	25%	25,0%	16,7%	16,7%	100,0%
		53	54	9	19	5	5	145
		36,6%	37,2%	6,2%	13,1%	3,4%	3,4%	100,0%

Шестдесет и осем са пациентите с известен ЗД тип 2 при изписването. От тях 27 (40%) са проследени на шестия месец и 39 (57%) – на първата година.

14 от 52-ма пациенти (27%) с новооткрит захарен диабет тип 2 са проследени на шестия месец и 27 от 52-ма пациенти (52%) – на първата година. Фиг. 3 представят тяхното развитие на шестия месец, а фиг. 4 – на първата година.

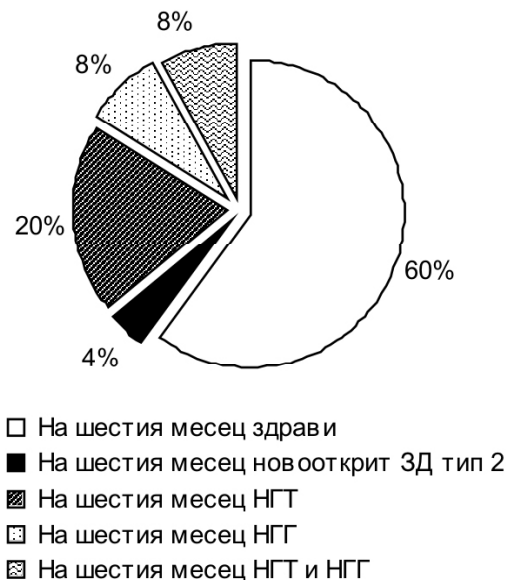


Фиг. 3. От 52-ма пациенти с новооткрит ЗД тип 2 при дехоспитализацията – 14 пациенти (27%) с новооткрит ЗД тип 2 са проследени на 6-ия месец



Фиг. 4. От 52-ма пациенти с новооткрит ЗД тип 2 при дехоспитализацията – 27 пациенти (52%) с новооткрит ЗД тип 2 са проследени на 1-ата година

Двадесет и пет пациенти от петдесет и девет (42%) с нарушен глюкозен толеранс са проследени на шестия месец и тридесет и девет от петдесет и девет (66%) – на първата година фиг. 5 представят тяхното развитие на шестия месец и на фиг. 6 – на първата година.

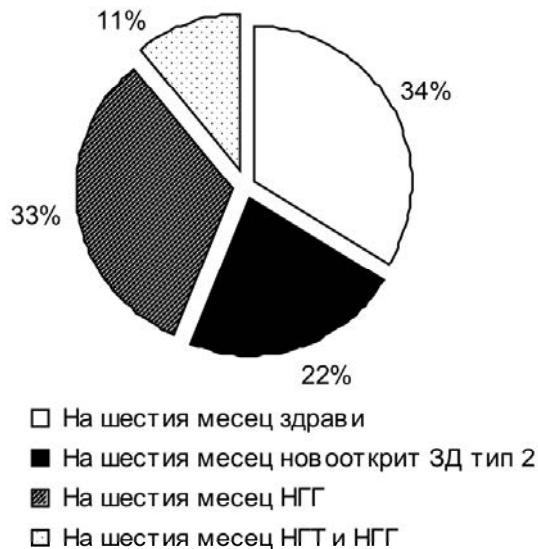


Фиг. 5. 25 (42%) от 59 пациенти с нарушен глюкозен толеранс при дехоспитализацията са проследени на 6-ия месец

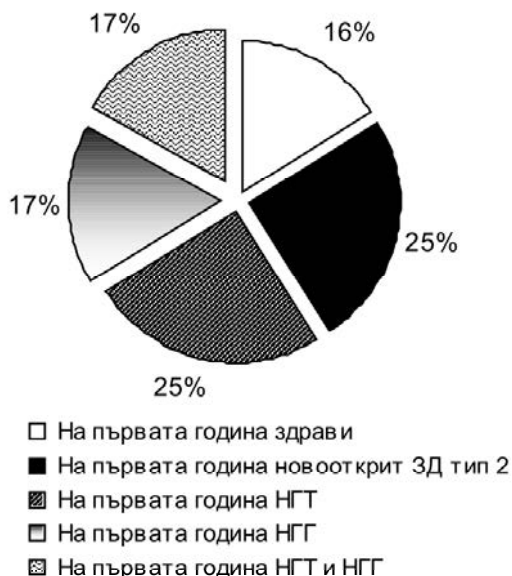


Фиг. 6. 39 (66%) от 59 пациенти с нарушен глюкозен толеранс при дехоспитализацията са проследени на 1-вата година

Девет пациенти от 19 (47%) с нарушен глюкозен толеранс и гликемия на гладно са проследени на шестия месец и 12 от 19 (63%) – на първата година. Дадените на фиг. 7 представят тяхното развитие на шестия месец и на фиг. 8 – на първата година.



Фиг. 7. 9 (47%) от 19 пациенти с нарушен глюкозен толеранс и гликемия на гладно при дехоспитализацията, проследени на 6-ия месец



Фиг. 8. 12 (63%) от 19 пациенти с нарушен глюкозен толеранс и гликемия на гладно при дехоспитализацията, проследени на 1-вата година

Развитие на нарушенията на ГМ при дехоспитализацията, на шестия месец и на първата година

Чрез непараметричен метод на McNemar изследвахме диагностичната сила на ОГТТ за откриване на трайните нарушения в глюкозния метаболизъм. Предиктивната му стойност е представена в табл. 5. Тя показва дали има статистически значима разлика по отношение на глюкозометаболитния статус в отделните групи – здрави/известен ЗД тип 2/новооткрит ЗД тип 2/нарушен глюкозен толеранс/нарушена гликемия на гладно/нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година.

Таблица 5. Развитие на нарушенията на ГМ при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година при пациенти с ОКС

Глюкозометаболитен статус: здрави/известен ЗД тип 2/новооткрит ЗД тип 2/нарушен глюкозен толеранс/нарушена гликемия на гладно/нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно	Глюкозометаболитен статус на 6-ия месец	Глюкозометаболитен статус на 1-вата година
Глюкозометаболитен статус при дехоспитализацията	$p = 0,258$	$p = 0,007$
Глюкозометаболитен статус на 6-ия месец		$p = 0,940$

Обсъждане

Честота и проследяване на глюкозо-метаболитния статус при пациентите с ОКС

Резултатите от нашето проучване потвърждават, че нарушенията на гликемията са много чести при пациенти с ОКС. Те съвпадат с установените от други проучвания: приблизително 60% от болните с ОКС са с нарушения на ГМ: 20% – с известен диабет; 20% – с недиагностициран; 15-20% – с нарушена глюкозна хомеостаза (нарушена гликемия на гладно и/или нарушен глюкозен толеранс) [2, 3, 5, 19].

Процентът на нарушенията на гликемията като цяло намалява при проследяването след ОКС. Повечето пациенти, които са без нарушения на гликемията при изписването, не развиват дисгликемия нито на шестия месец – 19 (79,2%), нито на първата година – 23 (82,1%). Новооткрит захарен диабет тип 2 при дехоспитализацията е диагностициран като нарушен глюкозен толеранс при 6 (42,9%) от пациентите на шестия месец и като известен захарен диабет тип 2 при 15 (55,5%) от тях на първата година. По-голяма част от пациентите с нарушен глюкозен толеранс при изписването са здрави на шестия месец и на първата година – съответно 15 (60%) и 23 (59%). От пациентите с нарушен глюкозен толеранс и гликемия на гладно само 3-ма (33,3%) са здрави по отношение на глюкозната обмяна на шестия месец и 2-ма (16,7%) – на първата година. Това показва, че клиничната оценка на хипергликемията при тези пациенти е многозначна. Тя е физиологична, адаптивна реакция на организма, отразяваща действието на контраинсуларните стресови хормони. От друга страна, хипергликемията може да бъде и изява на латентни нарушения на глюкозната обмяна – новооткрит захарен диабет и нарушена глюкозна хомеостаза (нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс) [1, 8, 14, 15]. Тя може да се изрази в няколко състояния: стрес хипергликемия, новооткрити нарушения на глюкозната обмяна (нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно и новооткрит захарен диабет) и известен захарен диабет. Това затруднява клиничното тълкуване и диагностичната стойност на хипергликемията при пациенти с ОКС. Нейното възникване при недиабетици зависи както от предшестващия глюкозен метаболизъм, така и от тежестта на острия коронарен инцидент [10, 20].

Развитие на нарушенията на ГМ при дехоспитализацията, на шестия месец и първата година

Трудната интерпретация на нарушенията на гликемията налага необходимостта от въвеждането на подробна оценка не само по време на, но и след ОКС. Определянето на вида нарушение на глюкозния метаболизъм изисква използване на ОГТТ, дори при пациентите с нормал-

на кръвна захар при хоспитализацията. HbA_{1c} не се препоръчва като диагностичен маркер за определяне вида нарушение на гликемията. Той е нечувствителен показател и нормалните му стойности не изключват нарушен глюкозен толеранс или диабет [1, 6, 12, 21].

Нашите данни показват, че диагностичната стойност на ОГТТ за откриване на трайността на латентните нарушения на гликемията след ОКС е най-голяма на първата година. Това позволява по-точно различаване на стрес-хипергликемията от трайните нарушения на глюкозната обмяна (нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно и новооткрит захарен диабет). Резултатите ни потвърждават необходимостта болните с ОКС да бъдат контролирани задължително чрез тази проста методика на първата година от индексното събитие. По този начин може да се даде правилното тълкуване и прогностична стойност на хипергликемията.

Недостатъци на проучването

Известни недостатъци на нашето проучване са, че нарушенията на ГМ не са корелирани към телесната маса. Не е определен имунно-реактивният инсулин (IRI) и не е проведено изследване на кръвната захар на 180 минута. Тези показатели биха ни дали по-точна информация за наличието на инсулинова резистентност, съответно за скрити нарушения на гликемията и да обяснят например, защо част от пациентите, които са без нарушения на ГМ при дехоспитализацията, развиват такава на шестия месец или първата година. Тежестта на острия коронарен инцидент и необходимостта от прилагането на интензивни грижи за болните затруднява прилагането на по-разширени научни подходи. Те ще бъдат цел при по-нататъшно проучване на тези важни клинични проблеми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Честота на нарушенията на гликемията при пациентите с ОКС е голяма, затова откриването им е твърде важно за тяхната прогноза. Възможността за проследяването на глюкозния метаболизъм на шестия месец и първата година след ОКС чрез ОГТТ позволява да се

определи неговата диагностична сила за откриване на трайните нарушения в глюкозния метаболизъм. Нашите резултати показват, че тя е най-голяма една година след индексното събитие.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография:

1. Денчев, С. В., Ж. В. Чернева и Р. С. Иванова. Нарушения на гликемията при пациенти с остри коронарни синдроми. – Съвременна медицина, **60**, 2009, № 5-6, 5-11.
2. Денчев, С. В., Ж. В. Чернева, Р. В. Чернева. Метаболически синдром, дисгликемия и ОКС. – Медицинска информация, **2010**, **4**, 64-68.
3. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics. – Circulation, **117**, 2008, 25-146.
4. Vada wi, O., S. Yeung et B. Rosenfeld. Evaluation of glycemic control metrics for intensive care unit populations. – Am. J. Med. Quality, **20**, 2009, 1-10.
5. Bartnika, M. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. – Eur. Heart J., **25**, 2004, 1880-1890.
6. Bartnika, M. et F. Cosentino. Dysglycemia, cardiovascular outcome and treatment. Is the jury still out? – Eur. Heart J., **30**, 2009, 1301-1304.
7. De Caterina, R. et R. Madonna. Impaired fasting plasma glucose and long-term cardiovascular risk: still a foggy relationship. – Eur. Heart J., **23**, 2010, 589.
8. Deedwania, P. et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation, **117**, 2008, 1610-1619.
9. Diabetes Mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. The Emerging Risk Factor Collaboration.
10. Feinberg, M., R. Schwartz et S. Behar. Impact of metabolic syndrome in patients with acute coronary syndrome. – Advances in Cardiology, **45**, 2008, 114-26.
11. Goyal, A. et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. – Eur. Heart J., **27**, 2006, 1289-1297.
12. Hadjadj, S. et al. Prognostic value of admission plasma glucose and HbA_{1c} in acute myocardial infarction. – Diabet Med., **21**, 2004, 305-310.
13. Haffner, S. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. – N. Eng. J. Med., **339**, 1998, 229-234.
14. Ischihara, M. et al. Is admission hyperglycaemia in nondiabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? – Eur. Heart J., **27**, 2006, 2413-2491.
15. Jarret, R. et H. Keen. Hyperglycaemia and diabetes mellitus. – Lancet, **2**, 1976, 1009-1012.
16. Kosiborod, M. et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. – Circulation, **111**, 2005, 3078-3086.
17. McGuire, D. et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. – Eur. Heart J., **21**, 2000, 1750-1758.
18. Montiero, S. et al. Glycemia at admission: the metabolic echocardiography in acute coronary syndrome patients. – European Society of Cardiology Prevention and Rehabilitation, **16**, 2009, 164-168.
19. Mukherjee, S., L. Dharchowdhury et A. Chatterjee. A study to find out the proportion of prediabetes in patients with acute coronary syndrome in a medical college of Kolkata. – J. Indian Med. Association, **106**, № 12, 776-778.
20. Sourij, H. et al. Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographed coronary patients. – Eur. Heart J., **31**, 2010, 1583-1590.
21. Vahanian, A., J. Camm et R. De Caterina. Diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. Cardiovascular Medicine. – Compendium of abridged ESC guidelines, 2008, 39-56.

РОЛЯ НА ГЕНЕТИЧНИТЕ ПОЛИМОРФИЗМИ В ГЕНИТЕ ЗА ИНХИБИТОРА НА ПЛАЗМИНОГЕННИЯ АКТИВАТОР ТИП 1 (PAI-1) И АПОЛИПОПРОТЕИН Е (APOE) ПРИ РАЗВИТИЕТО НА ОСТЪР МИОКАРДЕН ИНФАРКТ

R. Цвеова¹, Г. Найденова³, Р. Кънева^{1,2}, М. Цекова³, Г. Начев⁴ и В. Митев^{1,2}

¹Център по молекулна медицина, Медицински университет – София

²Катедра “Медицинска химия и биохимия”, Медицински университет – София

³Втора клиника по кардиология, УМБАЛ “Д-р Г. Странски” Медицински университет – Плевен

⁴Университетска многопрофилна болница за активно лечение “Св. Екатерина” – София

ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS IN PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR TYPE 1 (PAI-1) AND APOLIPOPROTEIN E (APOE) GENES IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

R. Tzveova¹, G. Naydenova³, R. Kaneva^{1,2}, M. Tzekova³, G. Nachev⁴ and V. Mitev^{1,2}

¹Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia

²Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University – Sofia

³Second Department of Cardiology, UMBAL “Dr. G. Stranski” – Pleven

⁴National Multiprofile Hospital for Active Treatment “St. Ekaterina” – Sofia

- Резюме:** В научната литература са докладвани голям брой полиморфизми в различни гени, имащи съществено значение за развитието и тежестта на острия миокарден инфаркт (ОМИ). Едни от най-често изследвани са тези в гените за инхибитора на плазминогенния активатор тип 1 (PAI-1) и аполипопротеин Е (APOE). PAI-1 е важен инхибитор на фибринолизата. Полиморфизмът 4G/5G в промоторния регион на гена има съществена роля при определянето на базовите нива на PAI-1 и се асоциира с развитие на ОМИ. Аполипопротеин Е (APOE) е основен протеин в липидния метаболизъм, съществуващ в три общи изоформи: APOE2, APOE3 и APOE4. Алел *ε4 на APOE, кодиращ APOE4 изоформа, се свързва с повишен риск от сърдечно-съдови усложнения. Настоящият обзор разглежда асоциацията между генните полиморфизми в APOE и PAI-1 и острия миокарден инфаркт.
- Ключови думи:** остър миокарден инфаркт, инхибитор на плазминогенния активатор тип 1, аполипопротеин Е, полиморфизми
- Адрес за кореспонденция:** Рени Стойова Цвеова, Катедра “Медицинска химия и биохимия, Център по молекулна медицина, Медицински университет – София, ул. „Здраве“ № 2, 1431 София, България, тел.: 0886182511, e-mail: renitzveova@mmcbg.org

-
- Summary:** A large number of polymorphisms in different genes, essential for the development and severity of acute myocardial infarction (AMI) have been reported in scientific literature. Most commonly studied are these in plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and apolipoprotein E (APOE) genes. The PAI-1 is an important inhibitor of fibrinolysis. The 4G/5G polymorphism in the promoter region of the gene has an essential role in determining baseline levels of PAI-1 and is associated with the development of AMI. Apolipoprotein E (APOE) is a main protein in lipid metabolism existing in three common isoforms: APOE2, APOE3 and APOE4. The *ε4 allele of APOE, encoding the APOE4 isoform is associated with an increased risk of cardiovascular complications. This review examines the association between genetic polymorphisms in APOE and PAI-1 genes and acute myocardial infarction.
- Key words:** acute myocardial infarction, Plasminogen - activator inhibitor type I, Apolipoprotein E, polymorphisms
- Address for correspondence:** Reni Stoyova Tzveova, Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria, tel: 0886182511, e-mail: renitzveova@mmcbg.org

Острите коронарни синдроми (ОКС) са резултат главно от тромбоза на повърхността на атероматозна коронарна плака [2, 4-7, 10, 20]. Разкъсването или ерозията с тромбоза на плаката причиняват бърза промяна в геометрията ѝ, което може да доведе до остра оклузия или субоклузия на кръвоносния съд. В резултат на това е възможно да се наблюдават различни клинични прояви на ОКС, като остър миокарден инфаркт (ОМИ), нестабилна стенокардия и внезапна сърдечна смърт [10, 13, 16, 26, 28]. Тези патологични промени са отчасти генетично обусловени, но степента на участие на генетичните фактори за развитие на сърдечно-съдови усложнения все още остава неизяснена.

Досега са докладвани редица полиморфизми в различни гени, имащи съществено значение за развитието и тежестта на ОКС, респективно ОМИ. Едни от най-често изследвани са тези в гените за АРО Е и PAI-1.

ИНХИБИТОР НА АКТИВАТОРА НА ПЛАЗМИНОГЕНА (PAI-1)

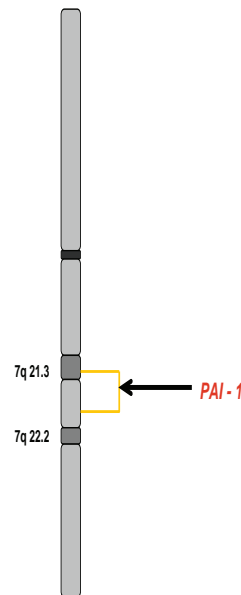
Хемостазата играе централна роля в патогенезата на ОКС [2, 14, 21, 28]. Много проучвания доказват, че механизмът на атеротромбозата може да бъде модулиран посредством промени в баланса между коагулация и фибринолиза [36, 38, 42]. Един от главните инхибитори на фибринолизата е инхибитора на плазминогенния активатор тип 1 (PAI-1) [21].

PAI-1 представлява серин-протеазен инхибитор, който потиска фибринолизата чрез инактивиране на ензима урокиназа и тъканния активатор на плазминогена (tPA). Той участва в ангиогенезата и атерогенезата, като обикновено се секретира от ендотелни клетки, съдови гладкомускулни клетки, тромбоцити, хепатоцити и адипоцити [43].

PAI-1 е линеен гликопротеин, съдържащ 379 аминокиселини. Молекулната му маса е приблизително 48 килодалтона (kDa) [31]. Генът, кодиращ неговия синтез, е локализиран върху хромозома 7 (7q21.3 – q.22) и включва 9 екзона и 8 интрона [41].

В промоторния регион на *PAI-1* на 675 бази от началото на транскрипционния участък е установен полиморфизъм, състоящ се от 4 или

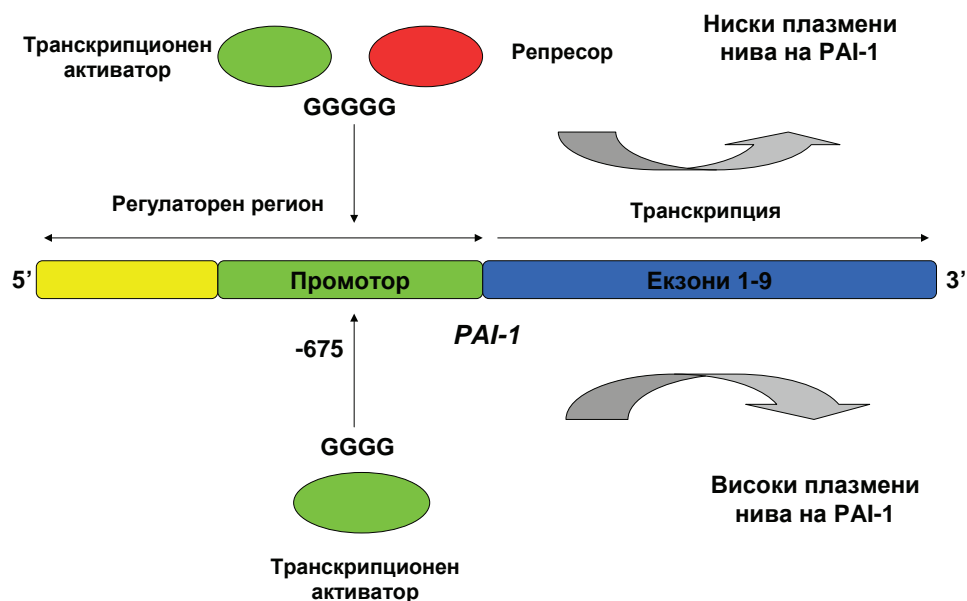
5 гуанинови бази (4G/5G)[9]. Полиморфизмът 4G/5G има съществена роля при определянето на базовите нива на PAI-1. Хомозиготното състояние 4G/4G е свързано с повишена транскрипционна активност на гена и засилена генна експресия. Това от своя страна води до 25% повишаване на плазмената концентрация на PAI-1 в сравнение с генотип 5G/5G [43].



Фиг. 1. Локализация на гена за PAI-1 върху хромозома 7

Епидемиологични проучвания показват, че повишените плазмени нива на PAI-1 представляват рисков фактор за развитието на ОМИ, което се дължи на нарушена тромболиза след руптура на плаката [17, 18, 22]. Повишените нива на PAI-1 в плазмата също са свързани с прогресията на атеросклерозата, вероятно по механизма на инхибиране на клирънса на фибрин, включен в атеросклеротичните плаки [23, 24, 26].

За да се изследва връзката между генетичния полиморфизъм в *PAI-1* и миокардния инфаркт в китайската популация, на генетичен анализ са подложени 87 пациенти с прекаран инфаркт и 92 контроли. Установени са значителни разлики между двете групи по отношение на честотите на 4G/4G, 4G/5G и 5G/5G генотипи ($P < 0.05$). В групата на пациентите, плазмените нива на PAI-1 при носители на генотип 4G/4G са значително по-високи в сравнение с носителите на генотип 5G/5G ($P < 0.05$) [15].



Фиг. 2. Структура на PAI-1 и локализация на полиморфизма 4G/5G в промоторния регион на гена [29]

В друго проучване от 2565 пациенти, които са подложени на коронарна ангиография, 4G/5G генотип е бил свързан с наличието на атерома в общата извадка, както и с нейната тежест в подгрупата на високорисковите пациенти, въпреки че не е установена връзка между PAI-1 генотипа и прекаран инфаркт на миокарда [27].

В метаанализ на 1521 случая с ОМИ и 2120 здрави контроли разпределението на алелите в контролните групи при различните проучванията не показва съществена разлика. Като цяло, алелните честоти в контролната група са 0,47 за алел 5G и 0,53 за алел 4G. Общото разпределение на генотипите е значително по-различно между популациите от случаи и контроли в посока на хомозиготите за 4G/4G (случаи: 32,5%; контроли 28,9%). Стойността на OR, сравнявайки 4G/4G генотипа с 5G/5G, е 1,30. Оценката на риска от развитие на ОМИ за носители на алел 4G (генотипи 4G/5G + 4G/4G), показва OR 1.23 [25].

През 2011 г. са публикувани резултати от проведено в Бразилия проучване, което изследва влиянието на PAI-1 полиморфизма 4G/5G върху плазмените нива на PAI-1 и неговата асоциация с ОМИ, оценена коронарографски. При 35 лица е установена нормална коронарна анатомия, при 31 – умерена атеро-

матоза, при 57 – тежка атероматоза, и 38 са здрави индивиди. Плазмените нива на PAI-1 са определени количествено с ELISA тест. Не е установена разлика между групите по отношение на възраст, пол и индекс на телесна маса (ИТМ). Плазмените нива на PAI-1 и честотата на генотип 4G/4G са значително по-високи в групата с тежка атероматоза в сравнение с другите групи ($p < 0,001$). Пациенти с генотип 4G/4G имат значително по-високи плазмени нива на PAI-1, отколкото тези с генотип 5G/5G ($p = 0,02$) [34].

За България пилотното проучване за влиянието на PAI-1 полиморфизма 4G/5G върху риска от развитие на миокарден инфаркт е проведено през 2007 г. от Носиков и сътр. Изследвани са 94 добре охарактеризирани пациенти с преживян инфаркт на миокарда и 120 съгласувани по пол и възраст здрави контроли. В проучването не се установява статистически значима разлика в разпределението на алелите на полиморфен вариант 4G/5G в PA I-1 между групите на здравите и болните пациенти. Наблюдавана е тенденция на по-високи релативни честоти на генотип 4G/4G и алел 4G в групата с инфаркт в сравнение със здравите контроли. Проведеното проучване е с относително малък обем пациенти и контроли, поради което авторите предлагат данните да

бъдат интерпретирани предпазливо. Получените в това изследване резултати са близки до публикуваните в литературата за други европейски популации. Провеждането на изследване с по-голям обем според авторите е перспективно и би дало възможност за по-подробен и по-точен статистически анализ [1].

Въпреки извършените до този момент проучвания, все още има противоречиви данни за асоциацията между промоторния полиморфизъм 4G/5G в гена в *PAI-1* и развитието на ОМИ.

Аполипопротеин Е (АРОЕ)

Генът за аполипопротеин ϵ (АРОЕ) се намира върху хромозома 19q в позиция 13.2. Той е член на аполипопротеиновото мултигенно семейство, включващо още *APOA-I*, *APOA-II*, *APOC-I*, *APOC-II* и *APOC-III*. Кодиращите региони на тези гени са съставени от тандемни повтори на 11 кодона, което предполага, че те са се развили чрез дублиране на първичен ген [35].

Генът за АРОЕ се състои от четири екзона и три интрона, обхващащи 3597 нуклеотиди и кодира полипептид от 299 аминокиселини. Този протеин се синтезира предимно в черния дроб, но също така и в мозъка, далака, бъбреците, половите и надбъбречните жлези [3].

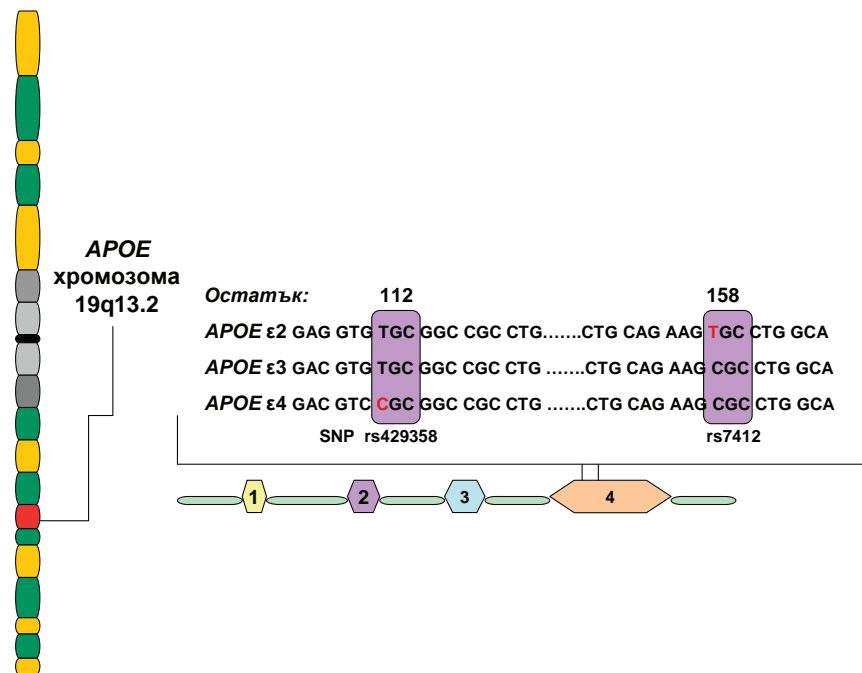
АРОЕ е високо полиморфен с три общи алела – ϵ_2 , ϵ_3 и ϵ_4 . Тези алели могат да бъдат обединени в шест различни генотипа: АРОЕ ϵ_2/ϵ_2 , АРОЕ ϵ_3/ϵ_3 , АРОЕ ϵ_4/ϵ_4 , АРОЕ ϵ_2/ϵ_3 , АРОЕ ϵ_3/ϵ_4 и АРОЕ ϵ_2/ϵ_4 [32]. Трите алела произвеждат три изоформи на аполипопротеина – Е2, Е3 и Е4, които се различават в аминокиселинната си последователност в позиции 112 и 158. АРОЕ3 съдържа цистеин в 112 и аргинин в 158 позиция. АРОЕ2 има цистеин в двете позиции и Е4 има аргинин на двете места [8]. Полиморфизмите в АРОЕ оказват значителен ефект върху равнището на аполипопротеините – алелът ϵ_2 се свързва с по-високи концентрации на АРОЕ, докато ϵ_4 алелът определя по-ниски концентрации на генните продукти [11].

Трите алела на *APOE* гена са представени с различна честота при отделните популации.

При населението от Северна Европа (финландци, германци) се наблюдават по-високи честоти (~ 14-19%) на ϵ_4 алел в сравнение с населението на Южна Европа (французи, италианци) (~ 7-12%). Нигерийци, японци и финландци имат относително ниски честоти (~ 3-4%) на ϵ_2 [11]. Американските мексиканци и американските индианци също са с ниски честоти (~ 2-4%) на ϵ_2 алела. В група, състояща се от девет племена на южноамерикански индианци, няма нито един случай на ϵ_2 [11].

Плазмените липопротеини представляват сферични телца, съставени от едно неполярно липидно ядро, предимно от триглицериди и естери на холестерола, с външен слой от фосфолипиди и аполипопротеини. Човешката плазма съдържа няколко различни аполипопротеини, представени от пет основни вида (А, В, С, D и Е), някои от които са категоризирани в подтипове (например – А I, А II и А IV; и С I, С II и С III) [30]. АРОЕ, подобно на други аполипопротеини, помага за стабилизирането и разтворимостта на липопротеините при циркулацията им в кръвта. Като цяло, ролята на аполипопротеините в липидния метаболизъм включва поддържане на тяхната структурна цялост, служейки като кофактори в ензимни реакции, както и действащи като лиганди за липопротеините с рецептори [30].

АРОЕ е от решаващо значение при формирането на липопротеините с ниска плътност (VLDL) и хиломикроните. Различните изоформи на гликопротеина повлияват взаимодействието на специфични липопротеини с рецептори, което в крайна сметка променя циркулиращите нива на холестерола. АРОЕ от VLDL и хиломикроните се свързва към специфични рецепторни клетки в черния дроб. Носителите на ϵ_2 алел са по-малко ефективни при вземането и прехвърлянето на VLDLs и хиломикроните от кръвната плазма към черния дроб. От друга страна, носители на ϵ_3 и ϵ_4 алели са много по-ефективни в тези процеси. Докато АРОЕ4 и АРОЕ3 се свързват с приблизително еднакъв афинитет към рецепторите на липопротеините, АРОЕ2 се свързва с по-малко от 2% от тази сила [30]. Разликата в усвояването на постпрандиалните липопротеинови частици води до разлики в регулирането на чернодроб-



Фиг. 3. APOE е локализиран върху хромозома 19 и притежава три различни алела, които са сравнително често срещани при различните популации (*APOE ε2*, *APOE ε3* и *APOE ε4*) [32].

ните LDL рецептори, което от своя страна допринася за различията в общите и LDL нива на холестерола [11]. Високите нива на LDL холестерол са свързани с повишен риск от развитието на ОКС. APOE допринася повече за нормалната вариабилност на холестерола, отколкото всеки друг ген, установен досега в обмяната на холестерола [11].

Редица епидемиологични проучвания са изследвали прякото въздействие на APOE върху ОМИ, както и неговото въздействие върху нивата на холестерола. Фокусът при тези изследвания е следният:

1) полиморфизмите в гена за APOE представляват независим рисков фактор за сърдечно-съдовите заболявания;

2) същите тези полиморфизми имат отношение и към нивата на холестерола и липопротеините.

Връзката на полиморфизмите в APOE с ОМИ е изследвана през последните две десетилетия. В съвременната литература няколко големи кохортни проучвания отчитат APOE ε4 алел като свързан с повишен риск от ОМИ, като рискът варира между 1,1 и 2,0 пъти. Шест от 13 проучвания отчитат значително увеличаване на риска от ОМИ при ε4 носители [30]. Три

от 13-те проучвания не констатират асоциация между ε4 алел и ОМИ [11]. При част от проучванията липсата на асоциация вероятно се дължи на малкия обем на изследваните групи.

В проучване, проведено в Холандия, извадка от 6852 мъже и жени с прекаран ОМИ са проследени в продължение на 8 години. Авторите докладват, че алел ε4 е слабо свързан с инфаркта на миокарда, а лицата с генотип ε3/ε4 показват повишен риск в сравнение с тези с ε3/ε3 [11]. В същото проучване при хомозиготните носители на ε4/ε4, които съставляват малка част от изследваната група (N = 162), се наблюдава повишен риск от развитие на ОМИ [11].

В кохортно проучване на 25 630 английски мъже и жени на възраст от 40 до 79 години, които са проследени за период до 11 години, лицата с алел ε4 са имали малко по-висок риск за ОМИ [11].

Голямо шведско проучване, включващо 1094 мъже и жени над 75 години, проследени за период до 18 години, докладва, че при лицата с алел ε4 вероятността за летален изход от заболяването е бил значително по-висок, отколкото при хомозиготните за ε3 алел пациентите [19].

Генетичният анализ при мъже на средна възраст от девет популации предвижда ~ 40% повишен риск от летален изход на заболяването за носителите на $\epsilon 4$ алел, в сравнение с носители на $\epsilon 3$ алел или носители на $\epsilon 2$ алел [40]. Голям брой други проучвания в тази насока също предполагат, че носителите на $\epsilon 4$ са особено предразположени към развитието на коронарни лезии или имат повишен риск от развитие на ОМИ [12, 33, 40]. Предполага се, че биохимичният механизъм на този процес е свързан с дисфункция на E4 изоформата в липопротеините и с повишената концентрация на серумния холестерол и триглицериди [11].

Song и сътр. правят подробен анализ на данните в литературата през периода 1996-2004 г. по отношение на връзката на APOE генотипа и риска от развитие на коронарно заболяване на сърцето. Анализирани са общо 15 492 пациенти с ОМИ и 32 965 здрави индивиди, използвани като контроли при 48 на брой проучвания. Този обширен метаанализ оценява риска от развитие на сърдечно-съдово заболяване при индивиди, носители на $\epsilon 4$ алел на 42%, в сравнение с носителите на $\epsilon 3$ алел. Не е открита асоциация между носителството на $\epsilon 2$ и развитие и сърдечно-съдови усложнения [39].

В своето проучване Mooijjaart и сътр. анализират връзката между плазмените нива на APOE, сърдечно-съдовите рискове фактори и смъртността в кохорта от 561 жители на общността в Лайден. Групата докладва, че възрастните пациенти с високи плазмени нива на APOE са с значително повишен риск от летален изход от сърдечно-съдово заболяване, независимо от генотипа на APOE. Те също така откриват, че при младите пациенти генотипът на APOE е асоцииран с плазмените нива на аполипопротеините и техните нива са силно зависими от наследствените фактори [37].

Въпреки проведените до този момент проучвания, все още има противоречиви данни за асоциацията между полиморфизмите в гена за APOE и развитието на ОМИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

През последните години нарастват усилията за откриване на генетични варианти, които да предсказват риска от развитието на ОМИ.

Необходимо е да може да се оцени риска при лица, при които възможните за третиране рискови фактори (артериална хипертония, хиперхолестеролемия или дислипидемия) са коригирани или елиминирани. Идентифицирането на гени, допринасящи за развитието на заболяванията, ще допринесе за превенция, ранна диагностика и лечение на коронарната болест на сърцето и ОКС.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Носиков, А., А. Савов, М. Балева, И. Кременски и С. Денчев. „Изследване на генетичния полиморфизъм 4G/5G в промоторния регион на гена, кодиращ PAI-1 при пациенти с миокарден инфаркт и здрави контроли в българската популация”. – *Мединфо* **9**, 2007.
2. Amisten, S., O. Melander, A. K. Wihlborg et al. Increased risk of acute myocardial infarction and elevated levels of C-reactive protein in carriers of the Thr-87 variant of the ATP receptor P2Y11. – *Eur. Heart J.*, **28**, 2007, 13-18.
3. Anoop, S., A. Misra, K. Meena et K. Luthra. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular & coronary heart diseases. – *Indian J. Med. Res.*, **132**, 2010, 363-378.
4. Arnett, D. K., A. E. Baird, R. A. Barkley et al. Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. – *Circulation*, **115**, 2007, 2878-2901.
5. Broadbent, H. M., J. F. Peden, S. Lorkowski et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. – *Hum. Mol. Genet.*, **17**, 2008, 806-814.
6. Collaboration CCG Collaborative pooled analysis of data on C-reactive protein gene variants and coronary disease: judging causality by Mendelian randomisation. – *Eur. J. Epidemiol.*, **23**, 2008, 531-540.
7. Damani, S. B. et E. J. Topol. Future use of genomics in coronary artery disease. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **50**, 2007, 1933-1940.
8. Davignon, J., R. E. Gregg et C. F. Sing. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. – *Arteriosclerosis*, **8**, 1988, 1-21.
9. Dawson, S. J., B. Wiman, A. Hamsten et al. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. – *J. Biol. Chem.*, **268**, 1993, 10739-10745.
10. Dumont, J., M. Zureik, D. Cottel et al. Association of arginase 1 gene polymorphisms with the risk of myocardial infarction and common carotid intima media thickness. – *J. Med. Genet.*, **44**, 2007, 526-531.
11. Eichner, J. E., S. T. Dunn, G. Perveen et al. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. – *Am. J. Epidemiol.*, **155**, 2002, 487-495.
12. Eichner, J. E., L. H. Kuller, T. J. Orchard et al. Relation of apolipoprotein E phenotype to myocardial infarction and mortality from coronary artery disease. – *Am. J. Cardiol.*, **71**, 1993, 160-165.

13. Elrayess, M. A., K. E. Webb, G. J. Bellingan et al. R643G polymorphism in PECAM-1 influences transendothelial migration of monocytes and is associated with progression of CHD and CHD events. – *Atherosclerosis*, **177**, 2004, 127-135.
14. Farrall, M., F. R. Green, J. F. Peden et al. Genome-wide mapping of susceptibility to coronary artery disease identifies a novel replicated locus on chromosome 17. – *PLoS Genet.*, **2**, 2006, e72.
15. Fu, L., H. Jin, K. Song et al. Relationship between gene polymorphism of the PAI-1 promoter and myocardial infarction. – *Chin. Med. J. (Engl.)*, **114**, 2001, 266-269.
16. Fujimoto, H., J. Taguchi, Y. Imai et al. Manganese superoxide dismutase polymorphism affects the oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis of macrophages and coronary artery disease. – *Eur. Heart J.*, **29**, 2008, 1267-1274.
17. Fumeron, F., D. Betoulle, V. Nicaud et al. Serotonin transporter gene polymorphism and myocardial infarction: Etude Cas-Temoins de l'Infarctus du Myocarde (ECTIM). – *Circulation*, **105**, 2002, 2943-2945.
18. Georgopoulos, A., H. Bloomfield, D. Collins et al. Codon 54 polymorphism of the fatty acid binding protein (FABP) 2 gene is associated with increased cardiovascular risk in the dyslipidemic diabetic participants of the Veterans Affairs HDL intervention trial (VA-HIT). – *Atherosclerosis*, **194**, 2007, 169-174.
19. Haan, M. N. et E. R. Mayeda. Apolipoprotein E Genotype and Cardiovascular Diseases in the Elderly. – *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.*, **4**, 2010, 361-368.
20. Hakonarson, H., S. Thorvaldsson, A. Helgadóttir et al. Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction: a randomized trial. – *JAMA*, **293**, 2005, 2245-2256.
21. Hamsten, A. et P. Eriksson. (Identifying the susceptibility genes for coronary artery disease: from hyperbole through doubt to cautious optimism. – *J. Intern. Med.*, **263**, 2008, 538-552.
22. Hauser, E. R., D. C. Crossman, C. B. Granger et al. A genomewide scan for early-onset coronary artery disease in 438 families: the GENECARD Study. – *Am. J. Hum. Genet.*, **75**, 2004, 436-447.
23. Helgadóttir, A., A. Manolescu, G. Thorleifsson et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. – *Nat. Genet.*, **36**, 2004, 233-239.
24. Hirashiki, A., Y. Yamada, Y. Murase et al. Association of gene polymorphisms with coronary artery disease in low- or high-risk subjects defined by conventional risk factors. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **42**, 2003, 1429-1437.
25. Iacoviello, L., F. Burzotta, A. Di Castelnuovo et al. The 4G/5G polymorphism of PAI-1 promoter gene and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. – *Thromb. Haemost.*, **80**, 1998, 1029-1030.
26. Iakoubova, O. A., C. H. Tong, C. M. Rowland et al. Association of the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein 6 with myocardial infarction and coronary heart disease in 2 prospective trials: the CARE and WOSCOPS trials. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **51**, 2008, 435-443.
27. Jain, P. et A. Lahiri. Metabolic syndrome: an evolving threat in the genesis of coronary artery disease. – *J. Cardiometab. Syndr.*, **2**, 2007, 190-197.
28. Juhán-Vágue, I., P. E. Morange, H. Aubert et al. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the north and south of Europe. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **22**, 2002, 867-873.
29. Kohler, H. P. et P.J. Grant. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. – *N. Engl. J. Med.*, **342**, 2000, 1792-1801.
30. Kolovou, G. D., K. K. Anagnostopoulou, P. Kostakou et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and obesity status in middle-aged men with coronary heart disease. – *In Vivo*, **23**, 2009, 33-39.
31. Kruijthof, E. K. Plasminogen activator inhibitors – a review. – *Enzyme*, **40**, 1988, 113-121.
32. Laws, S. M., E. Hone, S. Gandy et R. N. Martins. Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. – *J. Neurochem.*, **84**, 2003, 1215-1236.
33. Lehtinen, S., P. Luoma, S. Nayha et al. Apolipoprotein A-IV polymorphism in Saami and Finns: frequency and effect on serum lipid levels. – *Ann. Med.*, **30**, 1998, 218-223.
34. Lima, L. M., M. G. Carvalho, C. P. Fonseca Neto et al. PAI-1 4G/5G polymorphism and plasma levels association in patients with coronary artery disease. – *Arq. Bras. Cardiol.*, **97**, 2011, 462-389.
35. Mahley, R. W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. – *Science*, **240**, 1988, 622-630.
36. McPherson, R., A. Pertsemlidis, N. Kavaslar et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. – *Science*, **316**, 2007, 1488-1491.
37. Mooijaart, S. P., J. F. Berbee, D. van Heemst et al. ApoE plasma levels and risk of cardiovascular mortality in old age. – *PLoS Med.*, **3**, 2006, e176.
38. Shiffman, D., S. G. Ellis, C. M. Rowland et al. Identification of four gene variants associated with myocardial infarction. – *Am. J. Hum. Genet.*, **77**, 2005, 596-605.
39. Song, Y., M. J. Stampfer et S. Liu. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. – *Ann. Intern. Med.*, **141**, 2004, 137-147.
40. Stengard, J. H., K. M. Weiss et C. F. Sing. An ecological study of association between coronary heart disease mortality rates in men and the relative frequencies of common allelic variations in the gene coding for apolipoprotein E. – *Hum. Genet.*, **103**, 1998, 234-241.
41. Strandberg, L., D. Lawrence et T. Ny. The organization of the human-plasminogen-activator-inhibitor-1 gene. Implications on the evolution of the serine-protease inhibitor family. – *Eur. J. Biochem.*, **176**, 1988, 609-616.
42. Topol, E. J., J. Smith, E. F. Plow et Q. K. Wang. Genetic susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease. – *Hum. Mol. Genet.*, **15**, 2006, № 2, R117-123.
43. Vaughan, D. E. PAI-1 and atherothrombosis. – *J. Thromb. Haemost.*, **3**, 2005, 1879-1883.

ВРЕМЕВИ ИНТЕРВАЛИ НА ДЕЙСТВИЕ НА ИНТРАКОРОНАРЕН НАТРИЕВ НИТРОПРУСИД, ИЗСЛЕДВАНИ ПОСРЕДСТВОМ FFR (FRACTIONAL FLOW RESERVE) ПРИ БОЛНИ С МЕЖДИННИ ПО СТЕПЕН КОРОНАРНИ СТЕНОЗИ

П. Гацов¹, О. Радев¹, Г. Генчев² и Г. Стамболийски¹

¹Клиника по кардиология, УБ „Лозенец“ – София

²Катедра информатика и биостатистика, Медицински университет – София

TIME INTERVALS OF ACTION OF INTRACORONARY SODIUM NITROPRUSSIDE, STUDIED BY FRACTIONAL FLOW RESERVE (FFR) IN PATIENTS WITH INTERMEDIATE CORONARY LESIONS

P. Gatzov¹, O. Radev¹, G. Genchev² and G. Stamboliyski¹

¹Clinic of Cardiology, UH “Lozenets” – Sofia

²Department of Informatics and Biostatistics, MU – Sofia

Резюме:

Увод. Натриевият нитропрусид е един от медикаментите, използвани за предизвикване на медикаментозна миокардна хиперемия и измерване на коронарния резерв (КР). **Целта** на настоящото проучване беше да се изследват времето на настъпване и продължителността на действието на интракоронарен натриев нитропрусид върху КР и общата хемодинамика при болни с междинни по степен коронарни стенози. **Методи.** При болни с коронарни стенози от 30 до 70% по време на сърдечната катетеризация беше поставен водач за измерване на налягането в коронарната артерия отвъд стенозата. След интракоронарно инжектиране на натриев нитропрусид в доза 0,5 µg/kg телго бяха измервани систолното, диастолното, средното артериално налягане (АН) и остатъчният коронарен резерв (fractional flow reserve – FFR) на 15-ата, 30-ата, 60-ата и 90-ата секунда от приложението на медикамента. **Резултати.** 18 болни (27 коронарни артерии) бяха включени в проучването. Средната степен на стеснението на артериите беше 48,1%. При половината болни FFR бе изследван в една и при половината – в повече от една коронарна артерия. Понижението на стойностите на показателите беше най-голямо в периода между 15-ата и 30-ата секунда: FFR от 0,86 до 0,79; систолно АН от 140,0 до 130,0; средно АН от 105,5 до 93,5 и диастолно АН от 80,0 до 75,0 mm Hg (при всички $p < 0,001$). Не бяха регистрирани сериозни странични явления. **Заключения.** Интракоронарният болус на натриев нитропрусид е надежден и безопасен метод за предизвикване на миокардна хиперемия и измерване на КР. Измерването на резерва трябва да става между 15-ата и 30-ата секунда от приложението на медикамента.

Ключови думи:

коронарен резерв, миокардна хиперемия, натриев нитропрусид, fractional flow reserve (FFR)

Адрес

за кореспонденция: Доц. Пламен Гацов, д.м., Кардиологична клиника, УБ „Лозенец“, 1407 София; E-mail: plamengatzov@yahoo.com

Summary:

Background. Sodium nitroprusside is one of the medications producing myocardial hyperemia, and it is used for measuring the coronary reserve (CR). The aim of our study was to estimate the time of occurrence and the duration of action of sodium nitroprusside on coronary reserve and systemic hemodynamics in patients with intermediate coronary lesions. **Methods.** In patients with 30 to 70% coronary stenosis, during the cardiac catheterization, a pressure wire was inserted into the coronary artery beyond the stenosis. After intracoronary injection of 0.5 µg/kg sodium nitroprusside systolic, diastolic, mean arterial pressure (AP) and fractional flow reserve (FFR) were measured at 15, 30, 60 and 90 seconds post injection. **Results.** Eighteen patients (27 coronary arteries) were included into the study. The mean arterial stenosis was 48.1%. In half of the patients FFR was tested in one artery and in the other half – in more than one artery. The decrease of measured values was the greatest in the period between 15 and 30 seconds: FFR from 0.86 to 0.79;

systolic BP from 140.0 to 130.0; mean BP from 105.5 to 93.5 and diastolic BP from 80 to 75 mmHg ($p < 0.001$ for all parameters vs. baseline). No serious adverse events were reported. Conclusions. The intracoronary bolus of sodium nitroprusside is a reliable and safe method of myocardial hyperemia production and CR measurement. CR estimation must be implemented between 15 and 30 seconds after the bolus injection.

Key words: coronary reserve, myocardial hyperemia, sodium nitroprusside, fractional flow reserve (FFR)

Address

for correspondence: Assoc.-Prof. Plamen Gatzov, MD, PhD, Clinic of Cardiology, UH "Lozenets", 1407, Sofia, Bulgaria, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

Увод

Оценката на коронарния резерв (КР) е от особена важност при вземането на решение за или против коронарна реваскуларизация, особено в случаите на т.нар. „междинни“ по степен коронарни стенози (в диапазонът от 30 до 70% стеснение на диаметъра на съда) [1, 3, 5]. Това налага използването на съвременни методи за оценка на коронарния кръвоток и резерв в катетеризационната лаборатория. Коронарният резерв показва възможностите на коронарната циркулация да увеличи притока на кръв към определена зона на миокарда [3]. При нормални условия това става посредством дилатация на малките („резистивни“) артериални съдове, които при покой са в състояние на контракция. Тази дилатация води до т.нар. „миокардна хиперемия“. За измерването на КР миокардната хиперемия трябва да е максимална. Начините за придизвикване на максимална миокардна хиперемия са преди всичко медикаментозни. Всеки медикамент има свои характеристики, като начало, пик и продължителност на действието, странични действия и др. [4, 6, 7, 8]. Познаването им е от важно значение за интервенционалиста.

Цел

Да се изследва ефектът във времето на натриев нитропрусид, приложен интракоронарно, върху параметрите на общата хемодинамика и коронарния резерв, изследван посредством FFR (fractional flow reserve).

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

При болни, постъпили за инвазивно изследване в Отделението по интервенционална кардиология, към Клиниката по кардиология на

УБ „Лозенец“, се извършваше по стандартен начин лява и дясна селективна коронарна ангиография. Степента на коронарните стенози се определяше с QCA (Quantitative Coronary Angiography). При междинни по степен стенози (от 30 до 70% стеснение на диаметъра на артерията, в сравнение със съседен, видимо здрав участък) за оценка на хемодинамичното значение на съответната стеноза се използваше интракоронарен водач, снабден със сензор за налягане („Prime Wire“), който се свързва с конзола за анализ на налягането (фирма „Volcano“). След свързване и калибриране на апарата коронарният водач за налягане се въвежда по обичаен начин в коронарната артерия, като върхът му и сензорът за налягане трябва да са отвъд изследваната стеноза. Апаратът определя остатъчния резерв на коронарния кръвоток (FFR – fractional flow reserve) посредством отношението на средното артериално налягане в коронарната артерия след стенозата (P_d) към това в аортата (P_a), по време на медикаментозно-придизвикана коронарна хиперемия. В случая, като хиперемизиращ медикамент се използваше натриев нитропрусид (НТП). Разтварянето на НТП ставаше „ex tempore“ в катетеризационната зала и съхраняването му беше в непрозрачен черен плик. През водещия катетър в коронарната артерия се инжектираше разтвор на натриев нитропрусид (10 $\mu\text{g/ml}$), в доза 0,5 $\mu\text{g/kg}$ тегло. През следващите 1,5 минути, през 15 секунди се правеха измервания на FFR, систолното (САН), средно (средно АН) и диастолно артериално налягане (ДАН). При получаване на резултат за $\text{FFR} \leq 0,80$, при болния се пристъпваше към коронарна реваскуларизация. Като водач за извършване на евентуална перкутанна коронарна интервенция най-често се използваше FFR водачът.

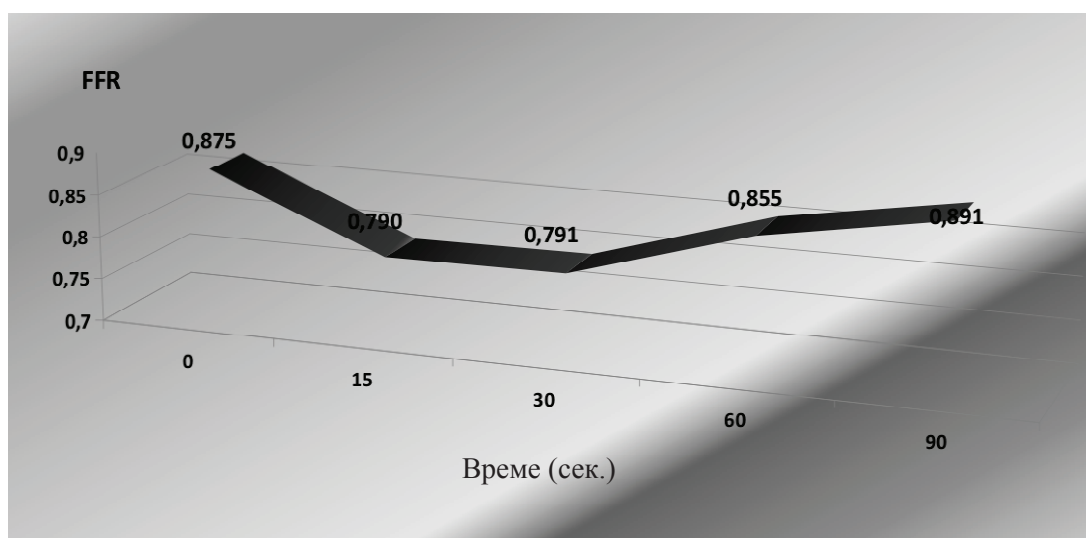
РЕЗУЛТАТИ

За периода март–септември 2010 г. изследването беше извършено на 27 артерии, при 18 болни (12 мъже и 6 жени), на възраст от 50 до 78 год. Средната степен на коронарните стенози беше 48,1% (от 25% до 80%). При 9 болни FFR бе направен на една и при 9 на повече от една коронарни артерии. Стойностите на FFR бяха най-ниски за периода от 15 до 30 секунди след инжектирането на натриевия нитропрурид, съответно 0,79 и 0,791 (фиг. 1, табл. 1). След инжектирането на НТП на 15-ата секунда последва бърз спад на артериалното налягане от 140,0 до 134,2 mm Hg за систолното АН, от 105,5 до 93,5 mm Hg за средното АН и от 80,0 до 75 mm Hg за ДАН (фиг. 2, табл. 1). На 30-ата секунда имаше задържане на стойностите на

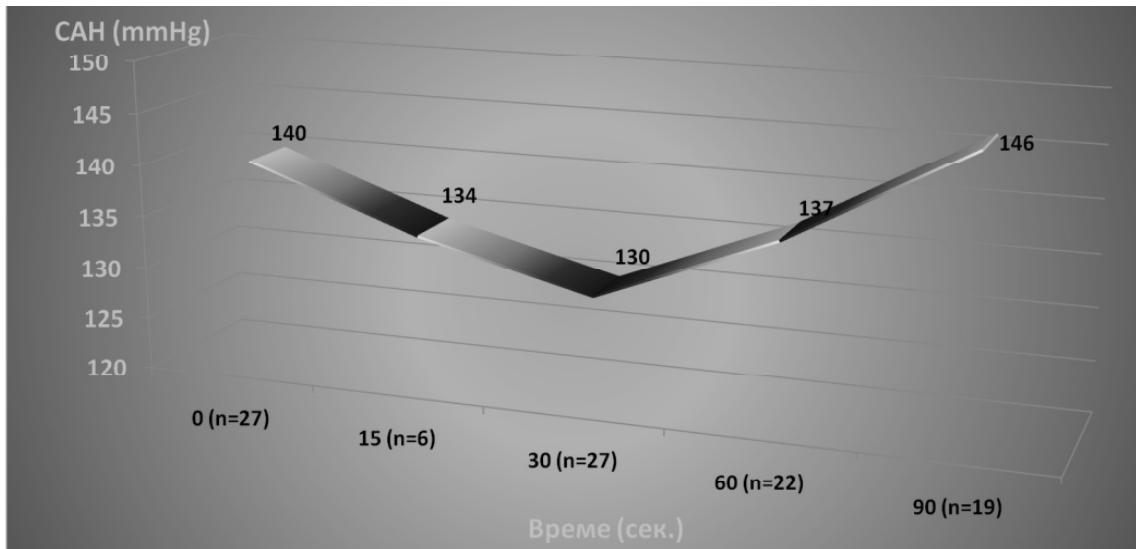
показателите, след което на 60-ата секунда се установяваше тенденция към покачване на показателите, а на 90-ата секунда за възвръщане към изходните стойности (фиг. 3 и 4, табл. 1). Като цяло, при всички болни на 90-ата секунда от инжектирането имаше възвръщане на FFR и на АН към изходните им стойности (фиг. 1-8). При нито един болен нямаше трайно (повече от 90 s) понижение на АН или сериозни усложнения от приложението на медикамента. При част (3-ма души) от болните понижаването на АН бе свързано с чувство за замаяване или тежест в прекордиума. Не се регистрираха нови ритъмни или проводни нарушения. При всички болни с $FFR \leq 0,80$ се реши, че стенозата е хемодинамично значима и се премина към коронарна интервенция.

Таблица 1. Стойности на коронарния резерв (FFR) и системната хемодинамика преди и в различни периоди след интракоронарното инжектиране на натриев нитропрурид

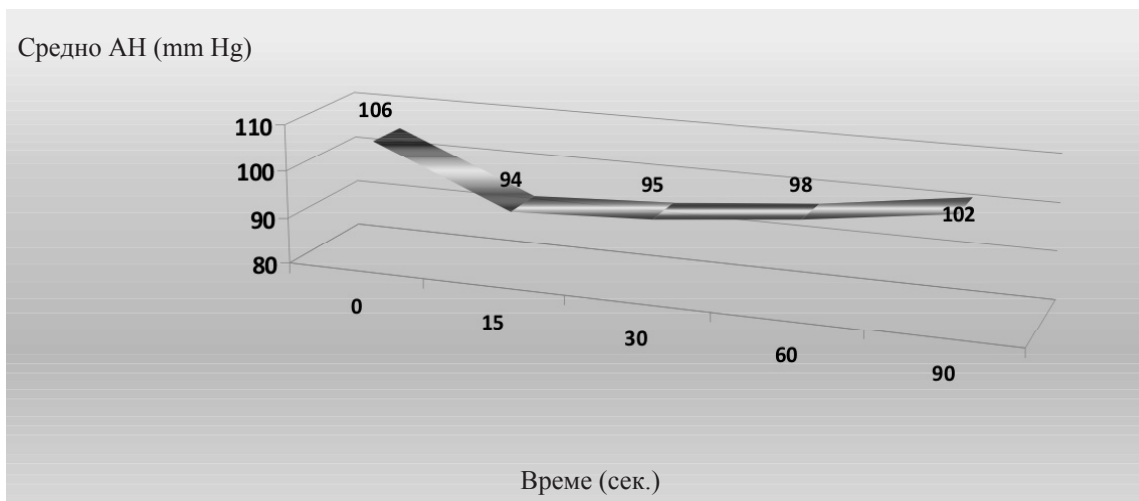
Показател	Време (сек.)					„p” спрямо изход
	0	15	30	60	90	
FFR	0,88	0,79	0,79	0,86	0,89	< 0,001
Сист. АН (mm Hg)	140,0	134,1	130,0	136,8	146,3	< 0,001
Ср. АН (mm Hg)	105,5	93,5	94,8	97,8	102,2	< 0,001
Диаст. АН (mm Hg)	80,0	75,0	75,1	76,5	81,0	< 0,001



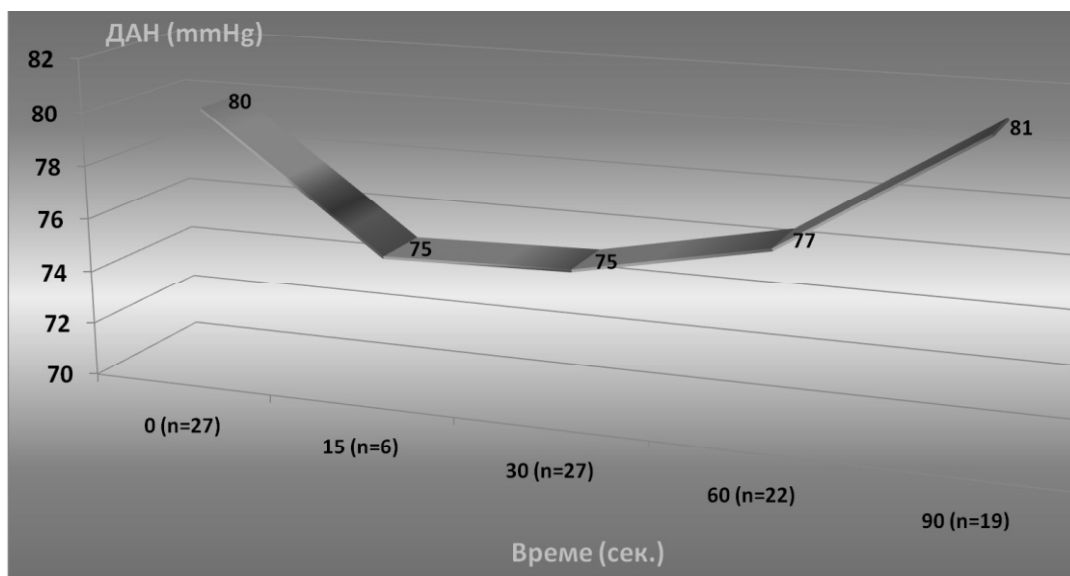
Фиг. 1. Промени във FFR след интракоронарно приложение на нитропрурид



Фиг. 2. Промени в систолното АН след интракоронарно приложение на нитропрусид



Фиг. 3. Промени в средното АН след интракоронарно приложение на нитропрусид



Фиг. 4. Промени в диастолното АН след интракоронарно приложение на нитропрусид



Фиг. 5. FFR на 15-ата секунда от приложението на и.к. нитропрусид



Фиг. 8. FFR на 90-ата секунда от приложението на и.к. нитропрусид



Фиг. 6. FFR на 30-ата секунда от приложението на и.к. нитропрусид



Фиг. 7. FFR на 60-ата секунда от приложението на и.к. нитропрусид

ОБСЪЖДАНЕ

Решението „за“ или „против“ коронарна реваascularизация в катетеризационната лаборатория понякога се взема трудно, особено в случаите на т.нар. „междинни“ по степен коронарни стенози. В тези случаи понижението на коронарния резерв в съответната артерия е критерий за необходимостта от реваascularизация (коронарна дилатация, стентирание или аорто-коронарен байпас). За оценката на коронарния резерв е необходима максимална дилатация на малките („резистивни“) артериални съдове (артетии и артериоли с диаметър под 300 μm) [3]. Това е т.нар. *миокардна хиперемия*. Тя може да бъде предизвикана по различен начин – с механична оклузия на артерията (например с раздуване на PTCA балон за 30 s), с физическо натоварване или медикаментозно [5]. Различни видове съдоразширяващи медикаменти са използвани за предизвикване на миокардна хиперемия: папаверин, аденозин, натриев нитропрусид, АТФ, никорандил и др. [1, 6]. Част от тях се прилагат само интракоронарно, докато други и интравенозно в постоянна инфузия [4, 6, 7, 8]. Интракоронарното приложение на медикаментите е технически по-удобно и спестява време и материали в катетеризационната лаборатория, като страничните ефекти, ако има такива, са бързопреходни. При него обаче трябва да се знае със сигурност началото и продължителността на действие на медикамента, както и времето на максималния му ефект, за да се измери коронарният резерв точно в този период от време. Интравенозното приложение на хиперемизиращите медикаменти (аденозин и дипиридабол) предиз-

виква постоянна хиперемия и позволява изследване на целите коронарни артерии (например с FFR), но е свързано с повече странични явления (стенокардноподобна болка, AV блок), изисква повече време и екипировка [4]. Понастоящем най-често използваният хиперемизиращ медикамент е аденозин в интравенозна инфузия или интракоронарен болус [4, 5, 6, 8]. В някои държави обаче, в това число и у нас, аденозинът е труднодостъпен. Това прави наложително използването на други медикаменти. Един от тях е натриевият нитропрусид, с който проучванията са сравнително малко. В проучване на Гацов и сътр. интравенозният нитропрусид е сравнен с интравенозен нитроглицерин по отношение на ефектите върху коронарния кръвоток и резерв [2]. Установено е, че при еднаква степен на въздействие върху общата хемодинамика (понижаване на артериалното налягане с около 25%) двата медикамента не променят съществено коронарния кръвоток и резерв. Системната хипотония прави венозното приложение на натриев нитропрусид неподходящо за предизвикване на максимална миокардна хиперемия и измерване на коронарния резерв. Малко са проучванията за възможностите на интракоронарния нитропрусид да предизвика максимална хиперемия на миокарда и по този начин да бъде изследван за оценка на коронарния резерв. Parham и сътр. изследват ефектът на различни дозови режими на натриев нитропрусид, приложен интракоронарно върху общата и коронарната хемодинамика [7]. Сравнявайки интракоронарния нитропрусид с интракоронарен аденозин в стандартни дози за предизвикване на максимална миокардна хиперемия, те установяват сходен по сила (достигната максимална хиперемия) ефект на двата медикамента, като хиперемията от нитропрусид настъпва малко по-късно и продължава по-дълго, отколкото тази от аденозин. Авторите не регистрират тежки странични явления при приложението на медикамента и го препоръчват, като надежден и сравнително безопасен за изследване на коронарния резерв. Основната група случаи обаче са при нормални коронарни артерии и много малко са болните с коронарни стенози в проучването.

В настоящото проучване си поставихме за цел да изследваме ефекта във времето на натриевия нитропрусид при по-голяма група коронарно болни с *междинни по степен коронарни стенози*. Нашите данни показват, че интракоронарният НТП предизвика миокардна хиперемия с максимален ефект между 15-ата и 30-ата секунда от

инжектирането. Това се доказва от минималния измерен FFR между 15-ата и 30-ата секунда от прилагането на медикамента. По същото време беше регистрирано и максималното (с около 10% спрямо изходното за средното АН) понижение на системното артериално налягане, което също така бързо – до 90-ата секунда се възстановяваше до изходните си стойности. При това страничните явления бяха леки и бързопреходни (лек световъртеж или прекордиална тежест при 1/6 от болните).

Изводи

Тези резултати налагат следните изводи:

1. Миокардна хиперемия при интракоронарно приложение на НТП настъпва рано и отчитането на коронарния резерв трябва да става между 15-ата и 30-ата секунда от инжектирането на медикамента.
2. В описаната доза медикаментът не води до тежки или животозастрашаващи странични ефекти. Системната хипотония е лекастепенна и бързопреходна.
3. Натриев нитропрусид в доза 0,5 µg/kg интракоронарно може да се използва надежно и без сериозни странични явления за измерването на коронарния резерв в катетеризационната лаборатория.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Гацов, П. Коронарен кръвоток, С., „Арко“, 2006 г.
2. Gatzov, P. M., V. Voudris, J. Skoularikis et al. Effects of nitroprusside and nitroglycerin on coronary blood flow in stenotic arteries: study in patients with single vessel coronary artery disease. – J. Invasive Cardiology, **20**, 2008, № 8, 391-395.
3. Gould, K. L., R. L. Kirkeeidie et M. Buchi. Coronary flow reserve as a measure of stenosis severity. – J. Am. Coll. Cardiol., **15**, 1990, 459-474.
4. Kern, M. J., U. Deligonul, S. Tatineni et al. Intravenous adenosine: Continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease. – J. Am. Coll. Cardiol., **18**, 1991, 718-729.
5. Kern, M. J. et T. J. Donohue. Evaluation of myocardial blood flow and metabolism. – In: Cardiac catheterization, angiography and intervention. William & Wilkins, 1995, 359.
6. McGeoch, R. J. et K. G. Oldroyd. Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology. – Catheter Cardiovasc Interv., **71**, 2008, № 2, 198-204.
7. Parham, W. A., A. Bouhasin, J. P. Ciaramita et al. Coronary hyperemic dose responses of intracoronary sodium nitroprusside. – Circulation, **109**, 2004, № 10, 1236-1243.
8. Wilson, R. F., K. Wyche, B. V. Christenses et al. Effect of adenosine on human arterial circulation. – Circulation, **82**, 1990, 1595-1606.

АНАЛИЗ И РЕГИСТЪР ЗА ТЕНДЕНЦИИТЕ В ИЗПОЛЗВАНЕТО НА СТАТИНОВАТА ТЕРАПИЯ (АРТИСТ) В БЪЛГАРИЯ

В. Желев

Втора вътрешна клиника, УМБАЛ – Стара Загора

REGISTER AND ANALYSIS TENDENCIES AT THE USING OF STATIN THERAPY (ARTIST) IN BULGARIA

V. Zhelev

Second Internal Clinic, UMHAT – Stara Zagora

Резюме:

Представен е регистър, който има за цел да оцени начина, по който се използват статините в България, и възприемането им от специалистите, които най-често ги предписват – общопрактикуващите лекари (ОПЛ) и кардиолозите. Анализира се употребата на статини в клиничната практика, в частност трансформирането на Европейските препоръки за третиране на дислипидемията в ежедневната практика. Използван е анкетен метод, в който участват 403-ма лекари от цялата страна, като 103-ма (25.6%) са кардиолози и 300 (74.4%) – ОПЛ. Данните са обработени с програмния продукт SPSS 17.0.1, като са приложени следните статистически методи: дескриптивен анализ; графичен анализ; алтернативен анализ; екзактен тест на Фишер и метод χ^2 . Резултатите показват, че голяма част от пациентите с дислипидемия в България не провеждат лечение. Немалка част от ОПЛ предпочитат да продължават вече назначената терапия със статини, отколкото сами да инициират подобна. Само 59.8% от ОПЛ и 87.1% от кардиолозите са убедени в ефектите на статините и ги препоръчват на всички пациенти, които се нуждаят от терапия. Над 80% от кардиолозите оценяват познанията си за статините ≥ 8 (по десетобална система), докато при ОПЛ такава оценка си поставят около 46%. Най-употребяваните статини са аторвастатин и симвастатин, като предпочитанията на кардиолозите са в по-голяма степен за първия. Розувастатин се използва рядко и от двете групи лекари, особено от ОПЛ, като над 90% от тях въобще не го изписват или го дават на по-малко от половината от пациентите си. Немалка част от лекарите (> 10%) лекуват повечето от пациентите си с несъвременни статини – напр. ловастатин. Ефикасност, безопасност и качество са основните определящи мотиви за избор на статин от лекарите. Голямо значение имат и личният положителен опит, както и рисковият профил на пациента. Немедицински фактори се оказват важни в избора, напр. цената на медикамента. Дозите на статините, с които започва лечението, обикновено са ниски. 2/3 от ОПЛ и 1/3 от кардиолозите стартират терапията с 10 mg аторвастатин. При терапия със симвастатин обичайната стартова доза е 20 mg за 62% от ОПЛ и за 74% от кардиолозите. При розувастатин 82% от двете групи лекари обикновено стартират лечението с 10 mg от препарата. Лекарите в България са привърженици на сравнително кратки периоди за прием на статини както за първична, така и за вторична профилактика. Над половината от ОПЛ смятат, че първичната профилактика със статини трябва да продължи до 6 месеца и само незначителна част – 6%, над 3 години. Кардиолозите най-често предписват статини за първична профилактика за 6-12 месеца (35% от тях). Не е висок и процентът на лекарите, които предшестват статини повече от 3 години при вторична профилактика – 24% от ОПЛ и 49% от кардиолозите. Цената на медикаментите е основният лимитиращ фактор за дълготрайна употреба на статини, който при ОПЛ надминава по важност страничните ефекти на статините. Според лекарите ефективността и ниската вероятност от странични ефекти са най-важни за пациентите, приемащи статини. Мнозинството от лекарите (близо 90%), считат, че при повече от половината от пациентите им се достигат целите на терапията. Цената на статините и страхът от странични реакции значително ограничават лекарите да увеличават дозите им. **В заключение**, данните от АРТИСТ показват, че лечението със статини в България е незадоволително. Лекуват се недостатъчна част от пациентите с дислипидемия, подходящи за прием на медикаменти. Голяма част от анкетирания лекари не дават необходимите дози статини и не се достигат таргентните нива на общия и на LDL холестерола. Причина за това са ниските стартови дози и необоснованият страх от дълготрайния прием на медикаментите.

Ключови думи:

терапия със статини, холестерол, дислипидемия

Адрес

за кореспонденция:

Д-р Владимир Събев Желев, главен асистент, Втора вътрешна клиника, МБАЛ „Стара Загора“, ул. „Армейска“ № 11, 6000 Стара Загора, drv.zhelev@gmail.com

Summary:

The ARTIST registry is presented that aims at assessing the way, in which statins are used in Bulgaria, as well as their adoption by the most commonly prescribing specialists, GPs and cardiologists. The use of statins in clinical practice is analyzed, in particular the transformation of the European guidelines for the treatment of dyslipidemias in daily practice. An inquiry method was used, involving 403 physicians from the country, 103 (25.6%) of them being cardiologists and 300 (74.4%) GPs. The obtained data were processed with the SPSS 17.0.1. software, by applying the following statistical methods: descriptive analysis, graphical analysis, alternative analysis, Fisher's exact test and the χ^2 method. Results: Many of the patients with dyslipidemias in Bulgaria have not been treated. A large part of the GPs will rather prefer to continue statin therapy than to initiate it. Only 59.8% of the GPs and 87.1% of the cardiologists believe in the effects of statins and recommend them to all patients who need treatment. Over 80% of the cardiologists self-estimate their knowledge of statins ≥ 8 (10-score scale), while this self-estimation was found in about 46% of the GPs. The most commonly used statins are atorvastatin and simvastatin, as atorvastatin is the agent of choice for the cardiologists. Rosuvastatin is used frequently by both types of physicians, particularly by the GPs; however, 90% of them do not prescribe it at all or give it to less than half of the patients. A relatively large percent of the physicians (> 10%) treat the patients with old-generation statins, for example, lovastatin. Efficacy, safety and quality are the main reasons that determine the choice of statin therapy by the physicians. The positive personal experience and the patient's risk profile are also of importance. Non-medical factors appear to be important for the choice of therapy, for example, the price of the drug. Statin doses, at which the treatment starts, are usually low. Two thirds of the GPs and one third of the cardiologists start the treatment with 10 mg atorvastatin, while the usual starting dose of simvastatin is 20 mg for 62% of the GPs and 74% of the cardiologists. For rosuvastatin, the starting dose of 10 mg is preferred by 82% of both types of physicians. Bulgarian physicians support relatively short durations of statin therapy for both primary and secondary prevention. More than half of the GPs believe that primary prevention with statins should continue for 6 months, and only a small part (6%) – for over three years. For primary prevention, most cardiologists (35%) prescribe statins for 6-12 months. For secondary prevention, the percentage of statin-prescribers for more than three years is not high - 24% of the GPs and 49% of the cardiologists. The price of the drugs is the major restrictive factor for the long-term use of statins, estimated as exceeding that of the side effects by the GPs. According to the physicians, efficacy and the low risk of side effects are most important for the patients receiving statins. The majority of physicians (90%) consider that more than half of the patients reach their therapy goals. The cost of statins and physician concerns with regard to side effects are the main reasons for not increasing statin doses. In conclusion: data from the ARTIST show that statin therapy is unsatisfactory in Bulgaria. Only insufficient part of the patients with dyslipidemias, suitable for applying the statin therapy, is treated. Most of the interviewed physicians do not prescribe the required doses of statins and do not reach the target levels of total cholesterol and LDL cholesterol. This is due to the low starting doses and unjustifiable concerns about the long-term treatment with statins.

Key words:

treatment with statins, cholesterol, dyslipidaemias

Address

Vladimir Sabev Zhelev, Assistant Professor, Second internal Clinic, MBAL "Stara Zagora", 11 Army str., 6000 Stara Zagora,

for correspondence:

drv.zhelev @ gmail.com

България е на водещо място в света по заболяемост и смъртност от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Годишно в страната от болести на органите на кръвообращението умират около 71 000 човека, което са 66% от всички смъртни случаи [1]. Тези данни са доста тревожни предвид факта, че в Европа смъртността от ССЗ е 40% [2]. Причините за голямата разлика са комплексни, но предимно са свързани с лошата профилактика. Едни от основните рискови фактори за развитие на сърдечно-съдови заболявания са липидните нарушения – често срещан проблем на съвременната медицина. Днес знаем, че лечението на липидните нарушения редуцира риска от миокарден инфаркт, сърдечно-съдова смърт и други коронарни и съдови събития както при

първична, така и при вторична профилактика [3-5]. Разполагаме с редица липидопонижаващи медикаменти, от които статините се препоръчват като първа линия на терапия и са най-често използвани. За тях е известно, че забавят и дори могат да доведат до регресия на коронарната атеросклероза [6-14]. Въпреки обширните познания върху механизма на действие, показанията и противопоказанията на тези лекарства, въпреки ясните препоръки за лечение на липидните нарушения [15, 16] и натрупаните познания за последствията от неадекватното лечение, неотдавнашно проучване (EUROASIPRE III) [17] показа, че в реалността лечението на липидните нарушения все още не е оптимално. Именно резултатите от EUROASPIRE III сочат, че липидопонижава-

щите медикаменти се използват при по-малко от 80% от пациентите с висок коронарен риск и само при 50% се достигат таргетните нива на липидите (общ холестерол и LDL холестерол). В частност става ясно, че сред страните, включени в EUROASPIRE III, България е под средното за Европа ниво, по отношение използването на липидопонижаващи медикаменти и успешно достигане на прицелните нива (общ холестерол и LDL холестерол). Заключение от EUROASPIRE III е, че все още има значителен потенциал за увеличаване на стандартите за превенция в страните от ЕС, включително оптимизиране употребата на статини за редуция на риска от повтарящи се сърдечно-съдови заболявания и смъртност. В централизирано българско проучване за недолекуването на хиперхолестеролемията – CEPHEUS [18], 54.8% от пациентите не достигат препоръките на Fourth Joint European Task Force [19] за нива на LDL холестерола. При високорисковите пациенти резултатите са още по-незадоволителни.

Целта на този регистър е да оцени начина, по който се използват статините в България, и възприемането им от специалистите, които най-често ги предписват – общопрактикуващи лекари (ОПЛ) и кардиолози. Анализира се използването на статини в клиничната практика, в частност трансформирането на Европейските препоръки за третиране на дислипидемиите в ежедневната практика (ефективност на терапията – оценка на настоящата употреба на статини, като честота на използване, най-често използвана доза, успешност в достигане на прицелните нива, средна продължителност на лечение и идентификация на възможни причини за неадекватно лечение).

Организатор на този регистър е фармацевтична компания КРКА, съвместно с Дружество на кардиолозите в България.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Използван е анкетен метод, в който участват 403-ма лекари от цялата страна, като 103-ма (25.6%) са кардиолози на средна възраст 51.4 ± 8.5 год. и 300 (74.4%) са ОПЛ на средна възраст 48.8 ± 6.9 години. Всички те са с достатъчно професионален опит, като средният стаж на кардиолозите е 24.5 ± 9.4 години, а на ОПЛ – 22.4 ± 6.7 години.

Данните са обработени с програмния продукт SPSS 17.0.1, като са приложени следните

статистически методи: дескриптивен анализ; графичен анализ; алтернативен анализ; екзактен тест на Фишер и метод χ^2 .

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

В ежедневната си практика кардиолозите по-често се срещат с пациенти с дислипидемия. Сигнификантно по-често ОПЛ имат до 20 пациенти с дислипидемия месечно, докато кардиолозите – 30 пациенти. Средният брой такива болни месечно при кардиолозите е 27, а при ОПЛ е 18 (табл. 1).

Таблица 1. Сравнителен анализ на прегледани пациенти с дислипидемия при двете групи лекари

Показател	ОПЛ	Кардиолози	p
Прегледани пациенти с дислипидемия месечно	%	%	
0-10	22,7	5,8	< 0,05
10-20	41,3	23,3	< 0,05
20-30	25,7	34,0	n.s.
30-50	10,3	36,9	< 0,05

Аналогично е и честотното разпределение на новите пациенти, при които е започната терапия със статин. ОПЛ включват до 10 пациенти месечно, а кардиолозите – над 15 пациенти. Средният брой пациенти при ОПЛ е около 7.4, а при кардиолозите – 15 (табл. 2).

Таблица 2. Сравнителен анализ на новите пациенти, включвани на статин месечно, при двете групи лекари

Показател	ОПЛ	Кардиолози	p
Нови пациенти, включвани на статин, месечно	%	%	
0-5	37,8	7,8	< 0,05
5-10	37,1	21,4	< 0,05
10-15	17,1	25,2	n.s.
15-20	6,0	19,4	< 0,05
Повече от 20	2,0	26,2	< 0,05

Интересен е анализът на това, кой по-често инициира терапията на новите пациенти. Както се очаква, това са кардиолозите, докато ОПЛ статистически по-често продължават изписаното лечение, отколкото сами да започват такава. Това отразява не само обичайната ле-

Таблица 3. Сравнителен анализ на изследваните групи според твърденията, описващи най-добре опита им със статин

Показател	ОПР	Кардиолози	p
	%	%	
Аз съм убеден, че статините действат, но ги препоръчвам само на високорискови пациенти. Опитвам се да използвам ниски дози, дори да знам, че не могат да достигнат прицелните нива на LDL (общ холестерол).	7,14	0,99	< 0,05
Аз съм убеден, че статините действат, и ги препоръчвам на всички пациенти, които се нуждаят от терапия. Опитвам се обаче да използвам ниски дози, дори и пациентите да не достигат прицелните нива на LDL (общ холестерол).	16,33	4,95	< 0,05
Опитвам се да не препоръчвам тези лекарства на моите пациенти.	1,02	0,99	n.s.
Аз съм убеден, че статините действат, но ги препоръчвам само на високорискови пациенти. Увеличавам дозата на статина, за да достигнат пациентите прицелните нива на LDL (общ холестерол).	15,65	5,94	< 0,05
Аз съм убеден, че статините действат, и ги препоръчвам на всички пациенти, които се нуждаят от терапия. Увеличавам дозата на статина, за да достигнат пациентите прицелните нива на LDL (общ холестерол).	59,86	87,13	< 0,05

карска практика, но вероятно е резултат и на нормативните наредби за реимбурсация на лечението със статини.

Анализът на повода за изписване на статини показва, че двете групи еднакво често ги използват както за първична, така и за вторична профилактика, като предпочитанията са за вторична профилактика и при двете групи.

Продължителността на лечението определя добрите късни резултати при терапията на метаболитните нарушения. Мнението на анкетираните ОПЛ и кардиолози не се различава по отношение на необходимостта от продължителен прием на статин и при първична, и при вторична профилактика. Почти половината от ОПЛ (45%) и от кардиолозите (49.5%) считат и двете индикации като еднакво важни. Но прави впечатление, че и двете групи лекари са по-настойтелни в препоръките си за дългосрочна терапия при пациенти за вторична профилактика, като 6.8% от ОПЛ и 12.9% от кардиолозите препоръчват продължителен прием на статини само за вторична профилактика.

Значителни разлики има в опита на двете групи лекари със статини. Радостно е, че нищожен процент (около 1) от ОПЛ и кардиолозите не препоръчват на своите пациенти употребата на статини, а голямата част от лекарите са убедени в ползите от лечение с тях и ги препоръчват на всички пациенти, нуждаещи се от терапия, като увеличават дозите до достигане на прицелните нива. Статистически по-често това правят кардиолозите (87.1%), отколкото ОПЛ (59.8%), ($p < 0.05$).

Тревожно е, че въпреки убедеността в ползата от употреба на статини голяма част от ОПЛ – 23.5%, ги предписват в ниски дози, непозволяващи достигане на прицелните стойности на общия и на LDL холестерола. От кардиолозите само 1% дават недостатъчни дози статини при високорискови пациенти, докато сред ОПЛ това са 7.1% от лекарите ($p < 0.05$). Много по-голяма част от ОПЛ, въпреки че дават статини на всички нуждаещи се, не достигат таргентните нива – 16.3%, срещу 5.0% от кардиолозите ($p < 0.05$) (табл. 3).

Практиката в употребата на статини се определя от познанията на лекарите за лечение на дислипидемите. Самооценката по десетобалната система, където 0 е липса на познания, а 10 – отлични познания, е 7.32 ± 1.84 за ОПЛ и 8.58 ± 1.48 за кардиолозите. Над 80% от кардиолозите се самооценяват с ≥ 8 , докато при ОПЛ такава оценка си поставят около 46%. Два пъти по-често кардиолозите преценяват познанията си като отлични – 35.3%, срещу 17.9% при ОПЛ (табл. 4).

Навици в предписването на статини, предпочитания към различни статини, дози

Достигането на целите на лечение със статини е пряко свързано с избора на подходящия медикамент и дозата. В настоящия анализ са включени най-често използваните в България четири статина – аторвастатин, симвастатин, розувастатин, ловастатин. Самооценката на лекарите за използването им е по скалата: “само този” – 100% от случаите, “много често” – при повече от 80% от случаите, “често” – при

50-80% от случаите, “рядко” – при 20-50% от случаите, “много рядко” – при 1-20% от случаите; “никога” – при 0% от случаите.

Относно употребата на Atorvastatin – това е най-предпочитаният от повечето лекари статин. Над 90% от кардиолозите и ОПЛ го предписват при повечето от пациентите си. ОПЛ са посочвали най-много отговора “често”, а кардиолозите – “много често”. Около 3-4% и от двете групи са посочили отговора “само този”. Сигнификантна разлика между ОПЛ и кардиолозите се наблюдава при отговорите “често” и “много рядко”, които имат значимо по-висок относителен дял при ОПЛ и “много често”, който преобладава при кардиолозите (табл. 5).

Таблица 4. Сравнителен анализ на изследваните групи според самооценката на техните познания за лечението на дислипидимията и употребата на статин

Показател	ОПЛ	Кардиолози	p
Липса на познания	%	%	
0	0	0	n.s.
1	0,34	0	n.s.
2	0	0	n.s.
3	2,41	0	< 0,05
4	2,06	0,98	n.s.
5	11,34	4,90	< 0,05
6	17,53	3,92	< 0,05
7	20,27	9,80	< 0,05
8	19,59	21,57	n.s.
9	8,59	23,53	< 0,05
10	17,87	35,29	< 0,05
Отлични познания			

Таблица 5. Честотно разпределение на употребата на Atorvastatin от анкетираните групи лекари

Показател	ОПЛ	Кардиолози	p
	%	%	
Само този (100%)	3,41	3,96	n.s.
Много често (> 80%)	42,32	59,41	< 0,05
Често (50-80%)	46,76	28,71	< 0,05
Рядко (20-50%)	6,14	6,93	n.s.
Много рядко (1-20%)	1,37	0	< 0,05
Никога (0%)	0,00	0,99	n.s.

За Simvastatin предпочитанията на ОПЛ са почти същите, докато кардиолозите значително по-често посочват отговора “рядко”. ОПЛ най-много са посочвали отговора “често” – при 48% от случаите, а кардиолозите – “много често” – 38% от групата. Обобщените данни показват, че Simvastatin е по-предпочитан от ОПЛ, отколкото от кардиолозите (табл. 6).

За Rosuvastatin и двете групи анкетираните са се спирали най-често на отговора “рядко” (41-43%), като при ОПЛ са сигнификантно повече отговорите “много рядко” и “никога”, а при кардиолозите – “често” и “много често”, т.е. медикаментът се изписва предимно от кардиолози (табл. 7).

Обобщените данни показват, че Simvastatin е по-предпочитан от ОПЛ, отколкото от кардиолозите (табл. 6).

Таблица 6. Честотно разпределение на употребата на Simvastatin от анкетираните групи лекари

Честота на употреба	ОПЛ	Кардиолози	p
	%	%	
Само този (100%)	1,04	2,02	n.s.
Много често (> 80%)	42,01	38,38	n.s.
Често (50-80%)	47,57	37,37	n.s.
Рядко (20-50%)	6,94	18,18	< 0,05
Много рядко (1-20%)	1,04	3,03	n.s.
Никога (0%)	1,39	1,01	n.s.

Таблица 7. Честотно разпределение на употребата на Rosuvastatin от анкетираните групи лекари

Честота на употреба	ОПЛ	Кардиолози	p
	%	%	
Само този (100%)	0	2,17	n.s.
Много често (> 80%)	1,92	17,39	< 0,05
Често (50-80%)	7,21	27,17	< 0,05
Рядко (20-50%)	43,27	41,30	n.s.
Много рядко (1-20%)	34,13	9,78	< 0,05
Никога (0%)	13,46	2,17	< 0,05

Lovastatin е най-рядко предписваният статин – 27.5% от кардиолозите и 25% от ОПЛ никога не го изписват (табл. 8).

Обобщените данни за предпочитанията на лекарите показват, че най-използваният статин и от ОПЛ, и от кардиолози е аторвастатинът. На второ място е симвастатинът, като той по-често фигурира в прескрипциите на ОПЛ, отколкото на кардиолозите. Рядко се изписва розувастатин, особено от ОПЛ. Използването на ловастатина е ограничено, но все още между 10 и 15% от лекарите го изписват „често” и „много

Таблица 8. Честотно разпределение на употребата на Lovastatin от анкетираните групи лекари

Честота на употреба	ОПЛ	Кардиолози	p
	%	%	
Само този (100%)	0	1,25	n.s.
Много често (> 80%)	2,22	0	< 0,05
Често (50-80%)	7,22	12,50	n.s.
Рядко (20-50%)	25,00	38,75	< 0,05
Много рядко (1-20%)	40,56	20,00	< 0,05
Никога (0%)	25,00	27,50	n.s.

често” – т.е. препоръчват го на повечето от пациентите си. Много малко от лекарите – между 1 и 2%, използват в ежедневната си практика само един от статините.

Изключително важен е въпросът, кое определя избора на даден статин. Анализирани са 12 причини, като тяхната значимост е оценена от 0 – не е важно, до 5 – най-важно (табл. 9).

От представената таблица е видно, че факторите, определящи избора на даден статин от ОПЛ и кардиолозите, са неговата ефективност, безопасност, качество, цена, предишен опит с медикамента и рисковият профил на пациента. За кардиолозите е важно и дали медикаментът е оригинален, или е генеричен. И при двете групи лекари предпочитанията на пациента за даден медикамент са без особено важно значение. Влияние върху избора обаче оказват промоционалният подход, имиджът на фирма-

та производител, брандът/марката и държавата производител. Като цяло няма голяма разлика в значението на отделните фактори за избор на статин при специалистите кардиолози и ОПЛ. Все пак за последните цената и промоционалният подход са по-важни, а кардиолозите в по-голяма степен предпочитат оригиналните пред генеричните медикаменти.

Най-често лекарите работят с три марки статини – 41% от ОПЛ и 38% от кардиолозите, но повечето от лекарите изписват 4, 5 и повече марки статини – съотв. 40% от ОПЛ и 49% от кардиолозите (табл. 10).

Таблица 10. Честотно разпределение на количеството различни марки изписвани статини от анкетираните групи лекари

Количество марки	ОПЛ	кардиолози	p
	%	%	
Само 1	1,68	0	n.s.
2	17,45	13,59	n.s.
3	41,28	37,86	n.s.
4	24,50	30,10	n.s.
Повече от 5	15,10	18,45	n.s.

Дозите, с които започва лечението, обикновено са ниски. 2/3 от ОПЛ и 1/3 от кардиолозите стартират терапията с 10 mg аторвастатин, а с 20 mg съотв. 34% и 59%. Само 1% от ОПЛ и 8% от специалистите използват за начална доза

Таблица 9. Причини за избор на даден статин

Критерий	ОПЛ						Кардиолози					
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
Оценка – %	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
Ефективност	0.3	0	1.0	2.7	20.5	75.4	0	0	1.0	1.9	13.6	83.5
Безопасност	0	0	0.7	4.9	20.4	74	0	1.0	0	6.0	18.0	75.0
Качество	0	0.3	1.4	2.8	23.4	72.2	1.0	0	0	1.0	16.8	81.2
Цена	2.4	1.3	6.7	15.4	33.2	41.0	4.0	6.9	11.9	15.8	23.8	37.6
Бранд/марка	4.8	3.2	15.7	36.1	26.5	13.6	4.3	7.5	8.6	28.0	29.0	22.6
Промоционален подход	2.2	7.0	20.0	28.2	26.3	16.3	11.3	11.3	17.5	31.0	12.4	16.5
Имидж на фирмата производител	3.2	4.7	13.8	28.7	30.3	19.3	6.2	3.1	11.5	31.2	24	24
Държава на фирмата производител	9.8	8.9	17.1	30.9	21.1	12.2	13.7	8.4	21.0	26.3	14.7	15.8
Генерика/оригинал	7.9	9.0	19.2	31.2	18.8	13.9	3.0	7.1	18.2	25.2	20.2	26.3
Предишен собствен опит	1.1	0.4	1.4	9.0	31.9	56.3	0	1.0	1.0	8.1	30.3	59.6
Зависи от пациента/ниво на холестерол, диабет, след МИ	1.9	3.0	6.0	10.5	26.1	52.6	2.0	4.1	10.2	5.1	13.3	65.3
Предпочитания на пациента	32.6	18.4	22.2	15.1	8.0	3.8	42.5	13.8	13.8	13.8	11.5	4.6

40 mg аторвастатин. При терапия със симвастатин обичайната стартова доза е 20 mg за 62% от ОПЛ и за 74% от кардиолозите. Сравнителният анализ показва, че кардиолозите статистически по-често от ОПЛ започват лечението на пациентите си с умерени и високи дози статини, а ОПЛ – с ниски дози. Това се отнася за медикаментите аторвастатин, симвастатин и ловастатин, но не и за розувастатин, при който 82% от двете групи лекари обикновено стартират лечението с 10 mg от препарата (табл. 11).

Таблица 11. Сравнителен анализ на обичайната стартова доза на изписвания статин

Показател	ОПЛ	Кардиолози	p
	%	%	
Atorvastatin			
10 mg	64,71	33,00	< 0,05
20 mg	34,26	59,00	< 0,05
40 mg	1,04	8,00	< 0,05
Simvastatin			
10 mg	31,83	10,64	< 0,05
20 mg	61,59	74,47	< 0,05
40 mg	6,57	14,89	< 0,05
Rosuvastatin			
10 mg	82,17	82,35	n.s.
20 mg	17,83	17,65	n.s.
Lovastatin			
20 mg	81,11	58,82	< 0,05
40 mg	18,89	41,18	< 0,05

На въпроса – кои дози се възприемат за високи – 69% от кардиолозите и 4 % от ОПЛ отговарят 80 mg аторвастатин. За симвастатин – 79% от специалистите и 56% от ОПЛ, считат за висока доза 80 mg. При розувастатин като висока се определя дозата 20 mg от мнозинството от лекарите – съответно 97% от кардиолозите и 89% от ОПЛ. Сигнификантно по-често специалистите определят максималните дози, разрешени за употреба, като високи, докато ОПЛ, считат за такива по-ниски дози (табл. 12).

Значително разминаване има в мненията на кардиолозите и ОПЛ по отношение продължителността на лечението със статини. Най-голям процент от ОПЛ (45%) считат, че **продължителността на приемането на статин, изписван за първична профилактика**, е 3-6 месеца, което е значимо повече от 24% на кар-

диолозите, които са на същото мнение. Кардиолозите са отдавали в най-голяма степен своето предпочитание на интервала 6-12 месеца (35%). Най-високият интервал – над 3 години, са посочили 6% от ОПЛ, което е сигнификантно по-ниско от 25% на кардиолозите (табл. 13). Ако се приеме, че средата на най-горния интервал е 42 месеца, средната продължителност на приемането на статин, изписван за първична профилактика от ОПЛ, е 10.2 месеца, а от кардиолозите – 18.3 месеца.

Таблица 12. Сравнителен анализ на възприеманата като висока доза на изписвания статин

Показател	ОПЛ	Кардиолози	p
	%	%	
Atorvastatin			
20 mg	4,15	2,94	n.s.
40 mg	55,36	28,43	< 0,05
80 mg	40,48	68,63	< 0,05
Simvastatin			
20 mg	1,76	2,04	n.s.
40 mg	42,61	19,39	< 0,05
80 mg	55,63	78,57	< 0,05
Rosuvastatin			
10 mg	10,67	2,53	< 0,05
20 mg	89,33	97,47	< 0,05

Таблица 13. Честотно разпределение на продължителността на приемането на статин, изписван за първична профилактика, според преценката на анкетирания лекари

Продължителност на приемането при първична профилактика	ОПЛ	Кардиолози	p
	%	%	
1-3 месеца	10,37	3,96	< 0,05
3-6 месеца	45,15	23,76	< 0,05
6-12 месеца	29,43	34,65	n.s.
1-2 години	6,02	6,93	n.s.
2-3 години	3,34	5,94	n.s.
> 3 години	5,69	24,75	< 0,05

По отношение на **вторичната профилактика** най-голяма част от анкетирания – 24% от ОПЛ и 49% от кардиолозите, са посочили най-големия интервал – над 3 години. На второ място и за двете групи стои интервалът 6-12 месеца, съответно с 22% при ОПЛ и 21% при кардиолозите (табл. 14). Ако се приеме, че

средата на най-горния интервал е 42 месеца, средната продължителност на приемането на статин, изписван за вторична профилактика от ОПЛ, е 22.7 месеца, а от кардиолозите – 29.1 месеца.

Таблица 14. Честотно разпределение на продължителността на приемането на статин, изписван за вторична профилактика, според преценката на анкетирани лекари

Продължителност на приемането при вторична профилактика	ОПЛ	Кардиолози	p
	%	%	
1- 3 месеца	1,68	1,00	n.s.
3-6 месеца	12,08	4,00	< 0,05
6-12 месеца	22,48	21,00	n.s.
1-2 години	19,46	11,00	< 0,05
2-3 години	19,80	14,00	n.s.
> 3 години	24,50	49,00	< 0,05

Помолени да оценят и анализират 5 евентуални лимитиращи фактора, влияещи на продължителността на лечението със статин от 0 – не е важно, до 5 – най-важно, лекарите дават отговорите представени на табл. 15.

Не се откриват значими разлики в мненията на двете групи лекари. Като фактор с най-голямо значение за продължителността на статинотерапията се очертава цената на медикамента. Само 2% от ОПЛ и 6% от кардиолозите смятат, че цената не е важна. На второ място по важност се поставят страничните ефекти, като при кардиолозите статистически по-често този фактор се смята за „най-важен“. На нежеланието на пациента да приема статин и неосведомеността му за ползите от лечението и двете групи придават средна важност.

Направен е и опит да се оцени кое е важно за пациента, приемащ статин, според мнението на лекарите. Зададени са 7 въпроса, оценени по същата скала (табл. 16).

Ефективността на прилагания статин е от първостепенно значение. И двете групи лекари дават много висока оценка на този фактор. Като най-важна за пациента я считат 70% от ОПЛ и 74% от кардиолозите. Над половината от анкетирани лекари са на мнение, че за пациентите с „най-голямо“ значение са и ниската вероятност за странични реакции, удобната/

достъпна цена, лекарската препоръка, и ясно-тата от ползите от лечението със статини.

Интересен е подходът при корекция на терапията със статини. Тествани са три подхода: 1) смяна на марката на статина измежду едни и същи молекули, 2) смяна на дозата на статина, но не и на марката, 3) смяна на една молекула с друга. Възможните отговори са: „много често“ (> 80%), „често“ (50-80%), „рядко“ (20-50%), „много рядко“ (1-20%) и „никога“ (0%). Резултатите показват, че и двете анкетирани групи най-често „рядко“ са сменяли марката, без да сменят молекулата, съответно при ОПЛ в 52% от случаите и при 41% от кардиолозите. На второ място, с 27% при ОПЛ е отговорът „често“, което е сигнификантно по-високо от 14% на кардиолозите. При тях на второ място е отговорът „много рядко“ с 30%, което е значимо по-високо от 13% на ОПЛ. Подходът на смяна на дозата, без да се сменя молекулата, се класифицира като „често“ при 62% от ОПЛ и при 58.4% от кардиолозите и е най-честият подход при повечето от лекарите. Смяната на една молекула с друга ОПЛ най-често оценяват като „рядко“, а кардиолозите като „често“. Двете анкетирани групи се различават сигнификантно само по отговора „много често“, който е 7% при ОПЛ, което е значимо по-малко от 20% на кардиолозите (табл. 17).

Анализирани са и 7 евентуални причини за смяна на молекулите на статина. От статистическа гледна точка всички те са с еднаква тежест и при двете анкетирани групи (табл. 18).

Същите 7 причини са анализирани при евентуалната смяна на бранда на статина. Получените резултати са представени на табл. 19. Вижда се, че ОПЛ значително по-често сменят един бранд статин с друг, когато не е достатъчно ефективен или има странични реакции, а кардиолозите, когато цената е неприемлива за пациента.

Ефективността на употреба на статините е анализирана чрез самооценка на лекарите за това, колко често пациентите им достигат до таргентните нива на общия и LDL холестерола. Резултатите показват, че мнозинството от лекарите (близо 90%) считат, че повече от половината от пациентите им достигат целите на терапията. Сигнификантно повече са кардиолозите, отговарящи „много често“, докато при ОПЛ това важи за „често“ (табл. 20).

Таблица 15. Значение на някои лимитиращи фактори върху продължителността на употреба на статини

Критерий	ОПЛ						Кардиолози					
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
Оценка												
Цена	2.5	2.1	4.9	19.3	28.1	43.1	6.1	5.0	6.1	14.1	20.2	48.5
Странични реакции	0.4	2.9	3.2	17.3	39.2	37.0	1.0	3.1	7.2	15.5	25.8	47.4
Нежелание/съпротива на пациента да приема статини	3.4	9.2	11.1	38.2	22.9	15.3	7.5	9.7	20.4	30.1	18.3	14.0
Неосведоменост на пациентите за ползите от приема на статин	2.9	6.6	16.7	27.6	24	22.2	3.3	10.9	21.7	22.8	18.5	22.8
„Не мога да определя/не знам“	59.5	16.5	7.6	6.3	5.1	5.1	53.3	6.7	13.3	10.0	3.3	13.3

Таблица 16. Какво е важно за пациента, приемащ статин – оценка на лекаря

Критерий	ОПЛ						Кардиолози					
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
Оценка												
Ефективност	0,3	0	1,71	4,1	23,9	70,0	0	0	0	6,1	19,4	74,5
Ниска вероятност за странични реакции	0,7	1,4	2,1	14,0	30,5	51,2	1,0	1,0	2,1	11,6	23,2	61,0
Удобна/достъпна цена	1,7	1,4	2,7	15,2	25,3	53,7	1,0	3,0	8,0	16,0	15,0	57,0
Лесна употреба	1,5	3,6	7,7	13,5	22,3	51,5	2,0	4,0	12,2	16,3	17,3	48,0
Ниска вероятност за взаимодействие с други медикаменти	1,9	3,8	10,7	17,2	31,7	34,7	1,0	1,0	14,1	16,3	21,7	45,6
Лекарска препоръка/рецепта	1,5	0,4	4,0	12,9	29,8	51,5	3,0	1,0	8,1	14,1	19,2	54,6
Яснота за последствията/ползите от терапията	0,7	1,0	4,7	11,2	27,4	54,9	2,1	1,0	7,4	11,6	11,6	66,3

Таблица 17. Подход при смяната на един статин с друг

Подход	ОПЛ					Кардиолози				
	Резултат в %					Резултат в %				
	Мн. често	Често	Рядко	Мн. рядко	Никога	Мн. често	Често	Рядко	Мн. рядко	Никога
Смяна на марката на статина между едни и същи молекули	4,3	26,8	51,8	13,23	3,9	4,4	14,4	41,1	30,0	10,0
Не се сменя марката, само дозата на същия статин	13,1	62,1	19,0	4,0	1,6	14,6	58,4	20,2	5,6	1,1
Смяна на една молекула с друга	6,9	40,1	43,5	7,6	1,9	20,0	37,8	32,2	6,7	3,3

Анализирани са и две от причините, които ограничават анкетираните лекари да не увеличават дозите на статина, дори и да не са достигнали до прицелните стойности на общия и LDL холестерола (табл. 21).

Резултатите от АРТИСТ, въпреки ограниченията, които носи едно анкетно проучване, идват тъкмо навреме, за да помогнат в оптимизирането на лечението на дислипидемии в България, което според последния голям анализ в EUROASPIRE study е доста тревожно.

Обобщените данни от АРТИСТ налагат следните изводи:

– Голяма част от пациентите с дислипидемия в България не провеждат лечение. Видно е от фактът, че и ОПЛ, и кардиолозите започват терапия със статини на половината от преминалите през тях пациенти с нарушена мастна обмяна, което означава, че те не са се лекували до момента или са прекъснали лечението си (табл. 1 и 2).

Таблица 18. Разпределение на причините, когато анкетираните решават да сменят една молекула статин на друга

Причина	ОПЛ	Кардиолози	p
	%	%	
Ако статинът не е достатъчно ефективен	86,0	85,4	n.s.
Ако има изяви на странични реакции	75,0	81,6	n.s.
Ако пациентите показват непоносимост към медикамента	66,7	72,8	n.s.
За да избегна междулекарствени взаимодействия	33,3	36,9	n.s.
Ако медикаментът има неприемлива за пациента цена	44,0	54,4	n.s.
Заради промоционални активности на друга фирма производител	9,3	7,8	n.s.
Защото другият статин има собствени клинични проучвания	13,3	9,7	n.s.

Таблица 19. Честотно разпределение на случаите, когато анкетираните решават да сменят един бранд статин на друг

Причина	ОПЛ	Кардиолози	p
	%	%	
Ако статинът не е достатъчно ефективен	67,3	56,3	<0.05
Ако има изяви на странични реакции	59,3	46,6	<0.05
Ако пациентите показват непоносимост към медикамента	51,0	44,7	n.s.
За да избегна междулекарствени взаимодействия	22,7	19,4	n.s.
Ако медикаментът има неприемлива за пациента цена	57,7	72,8	<0.05
Заради промоционални активности на друга фирма производител	25,0	27,2	n.s.
Защото другият статин има собствени клинични проучвания	19,7	19,4	n.s.

Таблица 20. Честотно разпределение на достигането на таргетните нива (общ холестерол, LDL холестерол) от анкетираните групи лекари

Честота	ОПЛ	Кардиолози	p
	%	%	
Много често (> 80%)	17,73	30,39	< 0,05
Често (50-80%)	71,24	57,84	< 0,05
Рядко (20-50%)	10,70	11,76	n.s.
Много рядко (1-20%)	0,33	0,00	n.s.

Таблица 21. Честотно разпределение на факторите, които ограничават анкетираните да увеличат дозата на статина, дори и при целните нива на липидите (общ холестерол, LDL холестерол) да не са достигнати

Случай	ОПЛ		Кардиолози		p
	n	%	n	%	
Цената	162	54,0	58	56,3	n.s.
Страх от странични реакции	196	65,3	49	47,6	<0,05

– Немалка част от ОПЛ предпочитат да продължават вече назначена терапия със статини, отколкото сами да инициират подобна.

– Българските лекари еднакво успешно използват статините както за първична, така и за вторична профилактика и мнението им е, че биха могли да се използват еднакво продължително и при двата вида профилактика.

– Тревожно, е че само 59.8% от ОПЛ и 87.1% от кардиолозите са убедени в ефектите на статините и ги препоръчват на всички пациенти, нуждаещи се от терапия, като се стремят да достигнат прицелните стойности. Всички останали, особено ОПЛ, дават ниски дози, не достигат таргетните нива или ги използват само при високорискови пациенти. Само 1% от лекарите не препоръчват статини на своите пациенти (табл. 3).

– Над 80% от кардиолозите се самооценяват с ≥ 8 (по десетобална система), докато при ОПЛ такава оценка си поставят около 46%. Два пъти по-често кардиолозите преценяват познанията си като отлични – 35.3%, срещу 17.9% при ОПЛ (табл. 4).

– Най-употребяваните статини са аторвастатин и симвастатин, като предпочитанията на кардиолозите са в по-голяма степен за първия. Розувастатин се използва рядко и от двете групи лекари, особено от ОПЛ, като над 90% от тях въобще не го изписват или го дават на по-малко от половината от пациентите си. 47% от кардиолозите дават на повечето си пациенти розувастатин. Немалка част от лекарите (> 10%), лекуват повечето от пациентите си с несъвременни статини – ловастатин (табл. 5, 6, 7 и 8).

– *Ефикасност, безопасност и качество* са основните определящи мотиви за избор на статин от лекарите. Голямо значение имат и личният положителен опит, както и рисковият

профил на пациента. За съжаление, и немедицински фактори се оказват важни в избора – напр. цената на медикамента. Тя се оказва „най-важна“ за 41% от ОПЛ и за 38% от кардиолозите. Последните предпочитат оригиналните пред генеричните препарати. Немалко значение имат и имиджът на фирмата производител, и държавата производител. Промоциите са по-важни за ОПЛ, отколкото за кардиолозите. Малко значение при избора на статин оказват предпочитанията на пациента към даден медикамент (табл. 9).

– Повечето от лекарите ползват три и повече статина (табл. 10).

– Дозите на статините, с които започва лечението, обикновено са ниски. 2/3 от ОПЛ и 1/3 от кардиолозите стартират терапията с 10 mg аторвастатин. Само 1% от ОПЛ и 8% от специалистите използват за начална доза 40 mg аторвастатин. При терапия със симвастатин обичайната стартова доза е 20 mg за 62% от ОПЛ и за 74% от кардиолозите. Сравнителният анализ показва, че кардиолозите статистически по-често от ОПЛ започват лечението на пациентите си с умерени и високи дози статини, а ОПЛ – с ниски дози. Това се отнася за медикаментите аторвастатин, симвастатин и ловастатин, но не и за розувастатин, при който 82% от двете групи лекари, обикновено стартират лечението с 10 mg от препарата (табл. 11).

– Субективната оценка за висока доза на статините при кардиолозите съвпада много по-често с максимално разрешените, докато ОПЛ приемат по-ниски стойности за висока доза (табл. 12).

– Лекарите в България са привърженици на сравнително кратки периоди за прием на статини както за първична, така и за вторична профилактика. Над половината от ОПЛ считат, че първичната профилактика със статини трябва да продължи до 6 месеца и само незначителна част – 6%, над 3 години. Кардиолозите най-често предписват статини за първична профилактика за 6-12 месеца (35% от тях) и само 25% – за повече от 3 години. Не е висок и процентът на лекарите, които дават статини повече от 3 години при вторична профилактика – 24% от ОПЛ и 49% от кардиолозите (табл. 13 и 14).

– За съжаление, цената на медикаментите е основният лимитиращ фактор за дъл-

готрайна употреба на статини, който при ОПЛ надминава по важност страничните ефекти на статините. При голяма част от пациентите тяхната неосведоменост и нежеланието за прием на статини също не позволят дълготраен прием (табл. 15).

– Според лекарите ефективността и ниската вероятност от странични ефекти са най-важни за пациентите, приемащи статини (табл. 16).

– При корекция на терапията със статини най-честият подход при ОПЛ и кардиолозите е да се повиши дозата на медикамента или порядко – да се смени молекулата. Немалка част от ОПЛ и кардиолозите обаче сменят марката на статина при една и съща молекула, което е медицински необосновано (табл. 18).

– Липсата на достатъчно добър ефект и изявата на странични реакции са основните причини за смяна на статини от лекарите. Но немалко значение има и цената на медикамента (табл. 18).

– Брандът на статина се сменя най-често по същите причини, но немалко значение имат и промоционалните активности на фирмата производител (табл. 19).

– Мнозинството от лекарите (близо 90%) са на мнение, че при повече от половината от пациентите им се достигат целите на терапията (табл. 20). Тези резултати значително се различават от реалността.

– Цената на статините и страхът от странични реакции ограничават лекарите да увеличават дозите им (табл. 21).

В заключение, данните от АРТИСТ показват, че лечението със статини в България не е задоволително. Лекуват се недостатъчна част от пациентите с дислипидемия, подходящи за прием на медикаменти. Голяма част от анкетирания лекари не дават необходимите дози статини и не достигат до таргентните нива на общия и LDL холестерол. Причина за това са ниските стартови дози и необосновеният страх от дълготрайния прием на медикаментите. За съжаление, терапията със статини се влияе в голяма степен и от немедицински фактори, най-вече – от цената на медикаментите. Самооценката на лекарите за познанията им за лечението със статини е незадоволителна и би могла да обясни някои необосновани меди-

цински практики, свързани с продължителността на лечението, дозите на медикаментите, подходите при корекция на терапията със статини. Резултатите от АРТИСТ демонстрират и голямата разлика между реалния контрол на дислипидемиите в България [18] и самооценката на лекарите за достигнати прицелни нива на холестерола на техните пациенти (табл. 20).

Анализът на данните от АРТИСТ би помогнал в бъдещи обучителни програми за поведение при дислипидемиите, което да ни доближи до добрите европейски и световни практики.

Този материал е представен със съдействието на КРКА

Библиография

1. Национален статистически институт. www.nsi.bg
2. http://ec.europa.eu/health-eu/health_problems/cardiovascular_diseases/index_bg.htm Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration.
3. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. – *Lancet*, **376**, 2010, 1670-1681.
4. Bruggs, J. J., T. Yetgin, S. E. Hoeks et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. – *BMJ*, **338**, 2009, b2376.
5. Mills, E. J., B. Rachlis, P. Wu et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **52**, 2008, 1769-1781.
6. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering. – in: 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). – *Lancet*, **344**, 1994, 1383-1389.
7. Downs, J. R., M. Clearfield, S. Weis et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. – *JAMA*, **279**, 1998, 1615-1622.
8. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. – *N. Engl. J. Med.*, **339**, 1998, 1349-1357.
9. Schwartz, G. G., A. G. Olsson, M. D. Ezekowitz et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. – *JAMA*, **285**, 2001, 1711-1718.
10. Serruys, P. W., P. de Feyter, C. Macaya et al. Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. – *JAMA*, **287**, 2002, 3215-3222.
11. Sever, P. S., B. Dahlof, N. R. Poulter et al. ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the ANGLO-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. – *Lancet*, **361**, 2003, 1149-1158.
12. Ridker, P. M., E. Danielson, F. A. Fonseca et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. – *N. Engl. J. Med.*, **359**, 2008, 2195-2207.
13. Nissen, S. E., S. J. Nicholls, I. Sipahi et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. – *JAMA*, **295**, 2006, DOI: 10.1001/jama.295.13.jpc60002. Available at: <http://www.jama.com>.
14. Nicholls, S. J., C. M. Ballantyne, P. J. Barter et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. – *N. Engl. J. Med.*, 2011, DOI: 10.1056/NEJMoa1110874. Available at: <http://www.nejm.org>
15. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2002.
16. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. – *Eur. Heart J.*, **32**, 2011, 1769-1818.
17. Kotseva, K., D. Wood, G. De Backer et al. On behalf of EUROASPIRE study Group. Cardiovascular prevention guidelines—the clinical reality: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in 8 European countries. – *Lancet*, **372**, 2009, 929-940.
18. Centralized pan-Bulgarian Survey on the undertreatment of hypercholesterolemia http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/_mshost800325/content/clinical-trials/resources/pdf/NIS-CBG-CRE-2009_1
19. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). – *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2007, Suppl. 2, S1-113.