

# СП. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ

## ИЗДАНИЕ НА



## ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

---

**ГЛАВЕН РЕДАКТОР**

Димитър Раев

**EDITOR-IN-CHIEF**

Dimitar Raev

---

**ЗАМЕСТИК ГЛАВЕН РЕДАКТОР**

Пламен Гацов

**DEPUTY EDITOR**

Plamen Gatzov

---

**РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ**

Асен Гудев

Нина Гочева

Теменуга Донева

Цветана Кътова

Николай Рунев

Божидар Финков

Маргарита Цонзарова

**ADVISORY BOARD**

Assen Goudev

Nina Gotcheva

Temenuga Donova

Tzvetana Katova

Nikolai Runev

Bojidar Finkov

Margarita Tzonzarova

---

**РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ**

Тошо Балабански

Панатиотис Вардас – Гърция

Васко Велчев

Петр Видимски – Чешка република

Елисавета Вълчева

Светослав Георгиев

Борислав Георгиев

Добромир Гочев

Йото Йотов

Стефан Денчев

Надежда Дончева

Юлия Джоргова-Македонска

Серап Ердине – Турция

Найденка Златарева

Елена Кинова

Корнелия Коцева – Великобритания

Емил Манов

Сотир Марчев

Мария Миланова

Валентина Минчева

Федя Николов

Ива Паскалева

Атанас Пенев

Иво Петров

Арман Постаджиян

Константин Рамшев

Хосе Редон – Валенсия, Испания

Вера Сиракова

Снежана Тишева

Мария Токмакова

Елина Трендафилова

Диана Трендафилова

Румяна Търновска-Къдрева

Мария Цекова

Чавдар Шалганов

**EDITORIAL BOARD**

Tosho Balabanski

Panatiotis Vardas – Greece

Vasko Velchev

Petr Vidimski – Czech Republic

Elisaveta Valcheva

Svetoslav Georgiev

Borislav Georgiev

Dobromir Gotchev

Yoto Yotov

Stefan Denchev

Nadezhda Doncheva

Julia Jorgova-Makedonska

Serap Erdine – Turkey

Naidenka Zlatareva

Elena Kinova

Kornelia Koceva – Great Britain

Emil Manov

Sotir Marchev

Maria Milanova

Valentina Mincheva

Fedia Nikolov

Iva Paskaleva

Atanas Penev

Ivo Petrov

Arman Postadjian

Konstantin Ramshev

Josep Redon – Valencia, Spain

Vera Sirakova

Snejana Tisheva

Mariya Tokmakova

Elina Trendafilova

Diana Trendafilova

Rumiana Tarnovska-Kadreva

Maria Tzekova

Chavdar Shalганov

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>РЕДАКЦИОННА СТАТИЯ</b> .....	4
<b>ОБЗОРИ</b>	
<i>В. Костова, Я. Симова и Цв. Кътова.</i> Twist механика на лявата камера: принципи и приложение .....	5
<i>Т. Куртева, Д. Сомлева, Н. Спасова, Е. Кинова и А. Гудев.</i> Взаимовръзка между автономната нервна система и ендотелната дисфункция при пациенти с исхемична болест на сърцето .....	12
<i>Е. Манов и Н. Рунев.</i> Aliskiren – несправедливата съдба на една уникална молекула .....	20
<b>АВТОРСКИ СТАТИИ</b>	
<i>С. Денчев, Ж. Чернева, Р. Иванова и М. Господинова.</i> Роля на хипергликемията при пациенти със STEMI .....	26
<i>Л. Демиревска и И. Даскалов.</i> Ретроспективно проучване върху рисковите фактори и разпространение на постоперативното предсърдно мъждене след коремна хирургия .....	32
<i>В. Данов, Г. Манчев, Д. Симов и Б. Марков.</i> Сравнение на ранната постоперативна функция при механични и биологични аортни клапи: хемодинамика и редукция на левокамерния обем .....	38
<b>КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ</b>	
<i>Пл. Гацов, И. Гашарова, Г. Стамболийски А. Гегова, Г. Георгиев и Л. Спасов.</i> Изключително рядък случай на папиларна ендотелна хиперплазия (ПЕХ, „Псевдоангиосарком на масон“) На дясната камера, открит с ендомиокардна биопсия .....	46
<i>З. Шабан, В. Велчев, А. Постаджиян, Б. Финков, М. Невевска, Ст. Петров и В. Геусков.</i> Пострадиационен констриктивен перикардит след проведена лъчетерапия за лимфом на Ходжкин .....	52
<b>CONTENTS</b>	
<b>EDITORIAL</b> .....	4
<b>REVIEWS</b>	
<i>V. Kostova, Ya. Simova and Tsv. Katova.</i> Twist mechanics of left ventricle: principles and application .....	5
<i>T. Kurteva, D. Somleva, N. Spasova, E. Kinova and A. Gudev.</i> Interaction between autonomic nervous system activity and endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease .....	12
<i>E. Manov and N. Runev.</i> Aliskiren: the unjust fate of a unique molecule .....	20
<b>ORIGINAL ARTICLES</b>	
<i>S. Denchev, Z. Cherneva, R. Ivanova and M. Gospodinova.</i> The role of hyperglycaemia in patients with STEMI .....	26
<i>L. Demirevska and I. Daskalov.</i> Retrospective study of predictors and incidence of postoperative atrial fibrillation after abdominal surgery .....	32
<i>V. Danov, G. Manchev, D. Simov and B. Markov.</i> Early postoperative comparison of mechanical and bioprosthetic valves after aortic valve replacement: hemodynamics and reduction of left ventricular volume .....	38
<b>CASE REPORTS</b>	
<i>P. Gatsov, I. Gasharova, G. Stambolijski, A. Gegova, G. Georgiev and L. Spasov.</i> An extremely rare case of papillary endothelial hyperplasia (PEH, "Masson's pseudoangiosarcoma") of the right ventricle found by endomyocardial biopsy .....	46
<i>Z. Shaban, V. Velchev, A. Postadzhayan, B. Finkov, M. Nedevska, St. Petrov and V. Geguskov.</i> Constrictive pericarditis after radiotherapy for Hodgkin's lymphoma .....	52

### сп. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ НА



ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

ISSN 1310 – 7488

Списание се обработва във:

Excerpta Medica

БД Българска медицинска литература

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

**Стилова редакция и корекция:** Св. Цветанова

**Редакция на англ. резюмета:** М. Ванкова

**Страниране:** Д. Александрова

**Дизайн на корица:** Д. Николова

**Печатни коли:** 7

**Печат:** "Манта принт" ООД

## ИНДЕКСИРАНЕ НА СП. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ В ESC “SEARCH ENGINE” – ЕДНА БЛИЗКА РЕАЛНОСТ

### *Уважаеми колеги,*

На 5-и и 6-и март тази година в Европейската сърдечна къща (European Heart House) в *София Антиполис*, Франция, се състоя редовната пролетна среща на ръководството на Европейското кардиологично дружество (ЕКД), работните групи към дружеството и редакторите на кардиологични списания. Срещата на редакторите на списания е продължение на създадения преди 5 години Клуб на редакторите, по инициатива на настоящия президент на ЕКД проф. П. Вардас. Председателят на *Клуба на редакторите* Фернандо Алфонсо от Португалия докладва, че националните кардиологични списания играят все по-голяма роля в обмяната на научна информация, обучението и професионалното развитие на членовете на най-голямата научна организация – ЕКД. 12 от националните списания притежават импакт фактор. Повечето от тях са на национален език с абстракти на английски, някои са двуезични – национален и английски език. Една час от списанията, като *Heart*, *Z-Kardiologie* и *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux* се радват на световна известност. Други, каквото е и *Българска кардиология*, имат предимно регионално значение. Общото мнение беше, че за повишаване на интереса към отделените издания е необходимо разширяването на сътрудничеството, като статии, приети в едно национално списание, бъдат публикувани в друго национал-

но списание. Д-р Лино Гонкалвес представи новата търсачка „Search Engine”, разположена в заглаваната страница на ЕКД, която анализира всички статии, от базата данни на включените в нея национални списания. До момента в търсачката са индексирани 5 национални списания, а още 2 са в процес на индексирание. Условието едно списание да бъде индексирано в търсачката, са то да е налично „он-лайн” (поне с абстракти, а в по-добрия случай и с пълен текст на статиите на английски език) и да има заявена молба към ЕКД за включване в търсачката. По наше мнение, това е пътят списание *Българска кардиология* да получи международно признание и потенциален импакт-фактор. Това е и шанс за авторите, публикуващи в нашето списание, техните статии да достигнат до огромен кръг потенциални читатели.

Редакционната колегия на сп. "*Българска кардиология*" е твърдо решена да следва този път на популяризиране на българската кардиологична наука, посредством все по-широко сътрудничество с редакторските колеги на другите национални кардиологични списания и използването на възможностите, предоставени ни от новите инициативи на ЕКД.

14.03.2012 г.

*Доц. д-р Пл. Гацов, д.м.*  
Зам. гл. редактор  
на сп. "*Българска кардиология*"

## TWIST МЕХАНИКА НА ЛЯВАТА КАМЕРА: ПРИНЦИПИ И ПРИЛОЖЕНИЕ

*V. Костова, Я. Симова и Цв. Кътова*

*Национална кардиологична болница – София*

## TWIST MECHANICS OF LEFT VENTRICLE: PRINCIPLES AND APPLICATION

*V. Kostova, Ya. Simova and Tsv. Katova*

*National Cardiology Hospital – Sofia*

**Резюме:** Лвокамерният (ЛК) twist и торзия представляват среден лонгитудинален градиент на ротацията по посока на часовниковата стрелка на базата спрямо ротацията обратна на часовниковата стрелка на върха, наблюдавани откъм върха. Twist по време на изтласкването предимно деформира субендокардните миофибри, водейки до натрупване на потенциална енергия. Последващото възстановяване на twist деформацията освобождава натрупаната енергия, което съдейства за диастолната релаксация на ЛК и ранното диастолно пълнене. Ехокардиографията е лесен и прецизен метод за анализ на ЛК twist. Ехокардиографският анализ на ЛК ротация и торзионна деформация позволява откриването на малки и субклинични промени в регионалната и глобалната ЛК систолна и диастолна функция. Нарастващата роля на тази оценка и при динамичното проследяване на промените на ЛК функция е важна за ежедневната клинична работа.

**Ключови думи:** лвокамерна ротация, лвокамерен twist, лвокамерен untwist, speckle tracking ехокардиография, сърдечно заболяване

**Адрес за кореспонденция:** Доц. д-р Велислава Костова, Отделение по неинвазивна и функционална диагностика, Национална кардиологична болница, ул „Коньовица“ № 65, 1309 София, тел 02/9211 384, e-mail: velislava\_kostova@abv.bg

**Summary:** Left ventricular (LV) twist and torsion represent the mean longitudinal gradient of clockwise and counterclockwise rotation of the LV base and apex, as viewed from LV apex. Twist during ejection predominantly deforms the subendocardial fibers, resulting in storage of potential energy. Subsequent recoil of twist deformation is associated with the release of restoring forces, which contributes to LV diastolic relaxation and early diastolic filling. Echocardiography is a simple and sensitive method for the analysis of LV twist. The echocardiographic assessment of LV rotation and torsion deformation, allows the detection of small subclinical changes in the regional and global LV systolic and diastolic function. The growing role of this technique, especially in tracking dynamic changes in LV function, is important for daily clinical practice.

**Key words:** left ventricular rotation, left ventricular twist, left ventricular untwist, speckle tracking echocardiography, heart disease

**Address for correspondence:** Assoc. Prof. Velislava Kostova, MD, PhD, Department of Noninvasive and Functional Diagnostic, National Cardiology Hospital, 65 Konyovitsa Str, 1309 Sofia, tel 02/9211 384, e-mail: velislava\_kostova@abv.bg

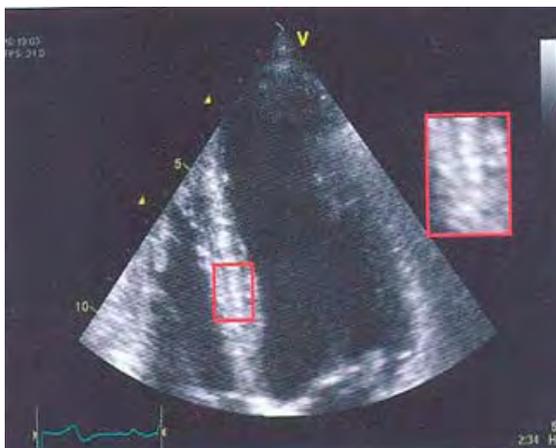
В ежедневната клинична практика лвокамерната функция обичайно се изследва чрез двуразмерна (2D) и едноразмерна (M-mode) ехокардиография (ЕхоКГ). Въпреки явните предимства визуалната оценка на лвокамерната (ЛК) функция чрез 2D страда от субективност и осигурява само полуколичествени данни. Освен това визуалната оценка има ограничена способност да открива малки промени във функцията и промени във времето на миокардното движение през систола и диастола.

Тъканен доплер изобразяване (TDI) и speckle tracking ехокардиография (STE) са количествени и по-обективни методи за определяне на глобалната и регионалната лвокамерна систолна и диастолна функция [5, 7, 10].

### Физикални принципи на STE

STE ( speckle = петънце, tracking = проследяване) измерва локалното миокардно преместване в ЕхоКГ образи и може да се използ-

ва за количествено определяне на миокардната функция чрез *velocity*, *strain*, *rotation*, *twist*, *torsion*. Петънцата (*speckles*) се създават чрез интерференцията на ултразвуковите лъчи, които се завръщат разпръснати от структури по-малки от дължината на вълната на ултразвука. В сивата скала на *B mode* се изобразява малък сегмент, ядръце от миокарда с времеви стабилни и еднородни точкови образи (фиг. 1).



Фиг. 1. Миокардни петънца [5]

В контраст с TDI базиран *strain* (деформация), който измерва скорости от фиксирана точка в пространството по отношение на външна сонда, STE измерва едновременно дистанцията между точковите маркери в 2 сегмента, ядръца. Това предполага, че STE е релативно ъгъл-независим и може да измери *strain* в различни посоки в един и същ образ, включително циркуферентен и радиален. При повечето пациенти 2D *strain* може успешно да се определи чрез STE в множество ЛК сегменти (за всеки сегмент – сегментен *strain*), за всяка зона на оросяване (териториален) и осреднен *strain* за всички сегменти (глобален). Изпълнимостта е най-добра за лонгитудиналния и циркуферентния *strain* и по-предизвикателна за радиалния, вероятно поради по-високата плътност, гъстотата на точковите образи и наслояването на скоростния им вектор в радиална посока. *Strain* е в основата на левокамерната механика, ротация и усукване при систолната и диастолната ѝ функция [2, 5, 10].

### ЛК РОТАЦИЯ И TWIST

ЛК ротация е промяна на ъгъла между радиалните линии, свързващи центъра на напречен

срез с точки от миокардната стена от края на диастолата до всеки момент в систола. ЛК *twist* е релативна ротация на върха относно базата около ЛК надлъжна ос по време на сърдечния цикъл. Когато гледаме от върха към базата – апексът се ротира обратно на часовниковата стрелка по време на систола, а базата – по посока на часовниковата стрелка. Ротацията обратно на часовниковата стрелка се приема за позитивна, а тази по посока на часовниковата стрелка за негативна.

TWIST = апикална ротация – базална ротация

*Twist* и ротацията се измерват в градуси или радиани (фиг. 2 – стр. 9).

TORSION = TWIST/дължината на надлъжната ос.

*Torsion* е отношението на *twist* към дължината на надлъжната ос на ЛК и се измерва в градуси/mm [5, 10].

ЛК *twist* има по-висока корелация с *dp/dt*, отколкото корелацията на ИФ с *dp/dt*. Това се дължи на специфичната разлика: ЛК *twist* е индекс на систолна миокардна деформация, докато ЛК ИФ просто отразява ЛК обемна редукация по време на систола [1, 2, 5, 7].

Структурната база на ЛК *twist* е спиралната архитектура на миофибрите в левокамерната стена. Субендокардните фибри са ориентирани в спирала към дясната ръка, субепикардните фибри – в спирала към лявата ръка, а срединните фибри – приблизително циркуферентно (фиг. 3 – стр. 9).

Субендокардната спирала при съкращение завърта върха по посока на часовниковата стрелка, а базата – обратно на часовниковата стрелка. Субепикардната спирала при съкращение ротира върха обратно на часовниковата стрелка, а базата – по посока на часовниковата стрелка. В резултат от по-големия радиус на ротация на външния епикарден слой епикардът доминира в цялостната посока на завъртането. Ендокардният слой дава някаква опозиция на епикардното движение и води до оптимално разпределение на ЛК стрес и деформация. Елиминацията на *twist* намалява епикардното скъсяване за сметка на нарастването на ендокардното скъсяване, след това се повишават ендокардният стрес и *strain* с нарастване на кислородните нужди и редукацията на ЛК систолна работа [5, 10].

ЛК торзионна деформация, свързана със спиралната архитектурна на ЛК фибри, позволява генериране на ИФ  $\geq 60\%$  при съкращаване на тези фибри само с 15%, а простото съксяване на миофибриите в същия процент в лонгитудинална и циркуферентна посока би позволило ИФ не по-висока от 30% [1].

ЛК twist по време на изтласкването предоминантно деформира субендокардния мускулен слой, водейки до генериране на потенциална енергия. Последстващият рикойл, отпускане на twist деформацията – наречено untwist, е придружено с освобождаване на натрупаната енергия. То съдейства за диастолната сукция и осигурява ранното диастолно пълнене. Систолният twist и диастолният untwist в ранната диастола се определят като движение на изстискване на ЛК. ЛК untwist започва 15 ms преди аортното клапно затваряне и преди лонгитудиналната и радиалната експанзия, т.е. най-ранното събитие, водещо до ЛК пълнене и диастолната фаза. Той няма връзка с късните диастолни събития – ЛК миокардна ригидност, функционална кухинна ригидност, къмплайънс. Редукцията на untwisting velocity и untwisting rate (които се измерват в градуси/секунди) са свързани с влошена диастолна релаксация и редукция на ранното диастолно всмукване (фиг. 4 – стр. 9) [3, 5].

#### Физиологични променливи, влияещи на ЛК twist

ЛК twist нараства постепенно от раждането към зряла възраст. Ротацията на апекса обратна на часовниковата стрелка е константна от детска възраст, докато базалната ротация се променя с годините. Първоначално при бебетата е обратна на часовниковата стрелка, през неутрална в ранното детство и по посока на часовниковата стрелка в юношеска възраст, подобно на възрастните. Прогресивните промени се дължат на узряване на спиралните миофибри на ЛК стена [7, 10].

Физиологичните променливи, като преднатоварване, следнатоварване и контрактилност, променят ЛК twist. Twist нараства с увеличаване на преднатоварването, напр. по-голям краен диастолен обем на ЛК с константен систолен обем, предизвиква по-висок twist. Следнато-

варването редуцира twist, така по-голям краен систолен обем при константен теледиастолен обем потиска ЛК ротация. Ефектът на преднатоварването върху twist е около 2/3 преобладаващ над ефекта от следнатоварването. Повишаването на контрактилността, например инотропни медикаменти като добутамин-инфузия, значително повишават twist, докато негативните инотропни субстанции го потискат [7, 10, 13, 14].

При интактна циркулация промените в контрактилността често са придружени от промени в наляганията. Например ЛК twist и untwist нарастват двойно при кратко физическо натоварване поради увеличаване и на апикалната и на базалната ротация, складирайки допълнителна потенциална енергия, която се освобождава за подобряване на диастолното всмукване. Дългото физическо натоварване обаче редуцира ЛК twist в покой. Активните спортисти имат нисък ЛК twist и untwisting скорости. Това може да обясни факта, че редуцираният ЛК twist при активни спортисти създава условия за torsional резерв, който при ситуация на повишени нужди като високо интензивния спорт води до по-голям диапазон на нарастване на торзионната деформация [6].

#### Клинично приложение

С **възрастта** ЛК twist скорости се увеличават – вероятно от редукцията на ендокардната функция поради по-голямата податливост на субендокарда към фиброза и/или субклинична редукция на перфузията. Следователно редуцирането на ендокардната функция води до по-малка опозиция на доминиращата епикардната активност и нарастване на епикардната ротация. Редукцията на субендокардната функция и нарастването на торзията при по-възрастни хора води до запазване на глобалната ЛК функция, внушавайки компенсаторен механизъм, който помага за запазване на ЛК ИФ, въпреки наличието на субендокардна дисфункция. По-високият ЛК twist при напреднала възраст е придружен с незначим резерв на торзионна деформация при максимално натоварване. Untwisting скорости са редуцирани със забавено начало [10, 13].

Болните с **артериална хипертония**, левокамерна хипертрофия и нормална систолна

функция имат нормален или нарастнал twist. При изтласкването епикардните фибри управляват посоката на twist, дължащо се главно на тяхното по-дълго рамо на движение. Може да се очаква, че епикардните фибри могат да станат дори по-доминантни при по-дебела ЛК стена, особено при нормална ЛК кухина, защото разликата в рамото на движение спрямо субендокарда ще нарастне [1, 3]. При придружаваща диастолна дисфункция untwist е забавен с начало след аортното клапно затваряне. Untwisting rate и velocities са сигнификантно забавени и редуцирани паралелно на тежестта на ЛК хипертрофия, оценена чрез индекса на ЛК маса [3, 5].

**Миокардна исхемия и ЛК инфаркт.** При пациенти с преден миокарден инфаркт пиковият циркумферентен stain във върха е сигнификантно потиснат при тези с ЛК систолна дисфункция. В допълнение ЛК twist е значимо депресиран при пациенти с редуцирана ЛК ИФ, главно поради намалената големина на ЛК апикална ротация. С началото на систолната дисфункция диастолният untwisting също е редуциран и забавен. В контраст систолният twist се задържа при пациенти с преден миокарден инфаркт с относително запазена ЛК систолна функция. Това е придружено с незначима редукция на циркумферентния stain в ЛК апекс [1, 12].

Ролята на ЛК twist по време на стрес-ЕхоКГ остава обект на проучване. Дефектът на миокардната перфузия при стрес-тест е предимно субендокарден, а ЛК циркумферентна деформация и twist рефлектират субепикардната функция, и остават непроменени или нарастват. При експериментални проучвания за влиянието на исхемията върху ЛК ротация, се съобщава за по-голяма от нормалната апикална ротация при субендокардна исхемия и по-малка от нормалната апикална ротация при трансмурална исхемия [10, 12].

При прогресивни миокардни заболявания с коронарна патология и исхемия стартира субендокардната дисфункция. В резултат на това настъпва ранно влошаване на лонгитудиналната ЛК механика, която се открива дори при субклинични състояния. Епикардната функция остава релативно непроменена и циркумферентният strain и twist остават нормални или показват тенденция към нарастване, компен-

саторно за запазване на ЛК систолна работа. Компенсаторни механизми като миокардна хипертрофия се опитват да редуцират субендокардния стрес, но тези промени обикновено са маладаптивни и вредни. Наред с това липсата на еластичност на сърдечния мускул прогресивно забавя ЛК untwist, влошава диастолната релаксация и увеличава наляганията на пълнене на ЛК. Така се развива **сърдечна недостатъчност** със запазена систолна ЛК функция [1, 2]. С по-нататъшна прогресия на болестта субепикардната функция се влошава, което води до отчетлива редукция на ЛК циркумферентна и twist механика. Това причинява прогресивно намаляване на ЛК ИФ и систолна сърдечна недостатъчност [5].

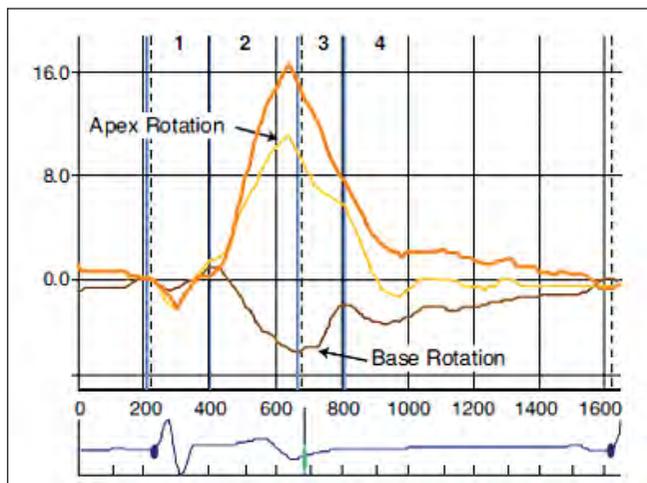
При **аортна клапна стеноза** коронарният кръвоток намалява в субендокардния регион релативно към субепикардните зони. По-дълго рамо на движение на епикардните фибри ги прави по-доминантни при хипертрофирала ЛК стена поради нарастналата разлика в рамото на движение, спрямо субендокардните. ЛК twist нараства сигнификантно и е придружен със забавяне на диастолния апикален untwisting в сравнение със здрави лица. Забавянето на апикалния untwisting е придружено с диастолна дисфункция и повишено ЛКТДН. След аортно клапно протезиране ЛК twist се нормализира. Редукция на субендокардната контрактилна функция е установена преди аортното клапно протезиране и е сигнификантно възстановена 3 месеца след аортно клапно протезиране, дори при персистиращо ЛК ремоделиране [9,10]. Нивото на възстановяване обаче зависи от подлежащата коронарна болест.

**Митрална регургитация (MR).** Прогресията на остра към хронична MR е придружена с редукция на пиковия систолен twist, забавяне времето до пиковия систолен twist (след края на изтласкващия период) и редукция на диастолната релаксация. При острата MR поради увеличеното преднатоварване систолният twist нараства, докато при хронична MR се редуцира. В основата на тази редукция е вероятно намаляването на лостовата функция на епикардните фибри релативно към епикардните миокардни фибри, което е възможно да се дължи на асоциирани комплексни адаптивни механизми на ремоделиране и ексцентрична хипертрофия, свързана вероятно със

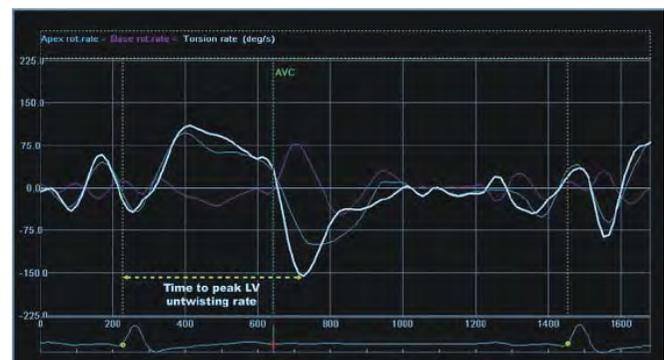
степеня на налична субклинична ЛК систолна дисфункция. Пиковата untwisting скорост при МР остава нормална, но кореспондира негативно с телесистолния размер и регургитационния обем, внушавайки че пиковите untwisting скорости подобно на пиковия систолен twist зависят от стадия на болестта [5, 14].

При болни с **дилатативна кардиомиопатия** (ДКМП) се наблюдава корелация на ЛК апикална ротация с ЛК обем, сферичен индекс и QRS про-

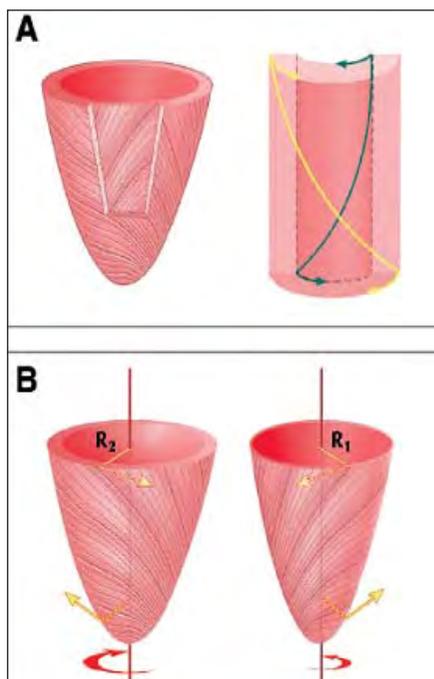
дължителността. ЛК twist намалява, което се дължи на потисната апикална и относително запазена или намалена базална ротация. С дилатирането на ЛК обеми, с увеличаването на сферичността на ЛК кухина при по-високи налягания на пълнене апикалната ротация намалява. В случаи с напреднала ЛК дисфункция апикалната ротация може да обърне посоката – става идентична с посоката на базалната ротация, т.е. по посока на часовниковата стрелка и torsion и twist изчезват (фиг. 5) [8].



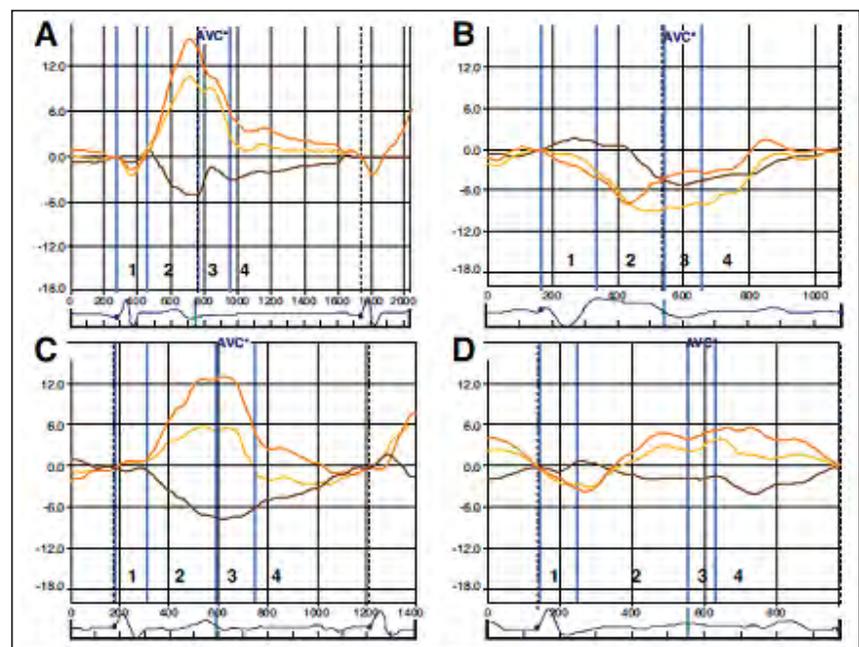
Фиг. 2. Twist (плътната оранжева линия) при здрав индивид [10]



Фиг. 4. Untwisting rate [3]



Фиг. 3. Ориентация на миокардните фибри в стената на лявата камера. Субепикарния радиус  $R_2 >$  субендокарния радиус  $R_1$  и доминира посоката на ЛК twist [1]



Фиг. 5. А. Twist при здрав (плътната оранжева линия)  
 В. Twist при болен с дилатативна кардиомиопатия  
 С. Twist при болен с амилоидоза със сърдечна недостатъчност с нормална ИФ  
 D. Twist при болен с констриктивен перикардит [11]

Това води до сигнификантно ремоделиране на ЛК, повишена електрическа дисинхрония, тежка систолна дисфункция. Обичайно сферичният индекс при ДКМП е от 1,5 до 1,6; а при здрави лица е 1,9. Доказано е, че при здрави сърца сферичният индекс има параболична връзка с апикалната ротация и twist. Сферичен индекс 2,1 е свързан с най-висок twist. По-висок или по-нисък индекс е асоцииран с по-нисък twist. Най-вероятно ЛК сферичен индекс е зависим от ориентацията на фибрите и промяната на спиралния ъгъл на фибрите към циркуферентно-лонгитудиналните оси. Приема се, че ъгъл на миофибрените спирали спрямо циркуферентната ос от 60° (променящ се непрекъснато от + 60° за субендокарда до – 60° за субепикарда) е свързан с оптимален сферичен индекс и торзионна деформация. Повишаването или понижаването на този ъгъл би довело до намаляване на ЛК twist дори и при здрави сърца [1, 2, 5].

В контраст с ДКМП пациентите с **хипертрофична кардиомиопатия** (ХКМ) показват относително запазен ЛК twist въпреки промяната в последователността на прогресията на ЛК twist от апекса към базата. Обичайно площта с нулева ротация (региона от ЛК, където ротацията преминава от по посока на часовниковата стрелка на базата в посока обратна на часовниковата стрелка на апекса) е на срединно ЛК ниво. При ХКМ тази площ с нулева ротация се измества апикално. Това причинява регионална хетерогенност на ЛК twist, намалявайки градиента на ЛК ротация базално и значително преувеличавайки този градиент апикално. Големината на ЛК twist се запазва или нараства при пациентите с ХКМ в резултат на увеличаване на ЛК апикална ротация. Диастолните показатели като untwisting velocities са незначимо редуцирани в покой в сравнение със здрави индивиди обаче разликата става драматична при натоварване, при което пациентите показват доста по-ниски untwisting скорости в сравнение с лицата в норма [3, 4].

**Констриктивният перикардит (КП) и рестриктивната кардиомиопатия (РКМП)** имат подобна клинична изява, свързана с променената ЛК диастолна функция. Механизмите, водещи до ЛК диастолна дисфункция, обаче са различни. При РКМП ЛК стена е резистентна към разтягане от ендокардна болест. Тетъринг на субепикардните слоеве и промененият към-плайънс на задебеления перикард са главната причина за нарушеното ЛК диастолно пълнене при констрикция [10, 11].

Отчетливата ендокардна дисфункция с относително съхранена епикардна функция води до абнормна лонгитудинална механика с относително запазена циркуферентна и twist механика при РКМП, докато при КП значимата епикардна дисфункция води до преобладаващо влошаване на циркуферентното скъсяване и twist механика, с относително запазена субендокардна лонгитудинална механика и регионална миокардна функция [5, 11] (фиг. 5, табл. 1).

**Таблица 1. ЛК twist при различни сърдечни заболявания**

Сърдечна болест	Twist	E r
Систолна сърд. Недостатъчност	↓	↓
Диастолна сърд. Недостатъчност	N или↑	N или ↓
Аортна стеноза	N или↑	↓
Митрална регургитация		
– остра	↑	↑
– хронична	↓	↓
Трансмурален инфаркт	↓	↓
Субендокардна исхемия	N	N или ↓
ДКМП	↓	↓
ХКМП	N или↑	↓
РКМП	N или↑	↓
Констриктивен перикардит	↓	↓

↓ = намален, ↑ = увеличен, E r = ранна диастолна untwisting скорост, N = нормален

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценката на ЛК механика, анализирайки ЛК ротация и торзионна деформация, позволява откриването и на малки субклинични промени

в регионалната и глобалната систолна и диастолна ЛК функция. Нарастващата роля на тази оценка и при динамичното проследяване на промените на ЛК функция е важна за ежедневната клинична практика. По-нататъшното развитие на алгоритъма за анализиране на камерната twist механика ще позволи по-добро разбиране на механизмите на камерната дисфункция и ще мотивира по-прецизно поведението ни при пациенти със сърдечно заболяване или сърдечна недостатъчност.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

### Библиография:

1. Bas, M. et al. Influence of cardiac shape on left ventricular twist. – J. Appl. Physiol., **108**, 2010, 146-151.
2. Bertini, M. et al. Role of left ventricular twist mechanics in the assessment of cardiac dyssynchrony in heart failure. – J. Am. Coll. Cardiol. Img., **2**, 2009, 1425-1435.
3. Burns, A. et al. Left ventricular untwisting is an important determinant of early diastolic function. – J. Am. Coll. Card. Img., **2**, 2009, 709-716.
4. Carasso, S. et al. Systolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy: novel concepts and implications for clinical status. – J. Am. Soc. Echocardiogr., **8**, 2008, 334-341.
5. Catherine Otto. The practice of clinical echocardiography – 4th ed. Ph;Elsevier; 2012, Otto Smiseth, Thor Edvardsen, 177-193.
6. Neilan, T. G. et al. Myocardial adaptation to short-term high-intensity exercise in highly trained athletes. – J. Am. Soc. Echocardiogr., **19**, 2006, 1280-1285.
7. Notomi, Y. et al. Maturational and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood. – Circulation, **113**, 2006, 2534-41.
8. Popescu, B. et al. Left ventricular remodeling and torsional dynamics in dilated cardiomyopathy: reversed apical rotation as a marker of disease severity. – Eur. J. of Heart Failure, **11**, 2009, 945-951.
9. Popescu, B. et al. Left ventricular torsional dynamics in aortic stenosis: relationship between left ventricular untwisting and filling pressures. A two-dimensional speckle tracking study. – Eur. J. Echocardiogr., **11**, 2010, 406-413.
10. Sengupta, P. P. et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. – J. Am. Coll. Cardiol., **48**, 2006, 1988-2001.
11. Sengupta, P. P. et al. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. – Am. J. Coll. Cardiol. Img., **1**, 2008, 29-38.
12. Takeuchi, M. et al. The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking imaging. – J. Am. Soc. Echocardiogr., **20**, 2007, 36-44.
13. Takeuchi, M. et al. Age-related changes in left ventricular twist assessed by two-dimensional speckle-tracking imaging. – J. Am. Soc. Echocardiogr., **19**, 2006, 1077-1084.
14. Tibayan, F. A. et al. Torsion dynamics in the evolution from acute to chronic mitral regurgitation. – J. heart Valve Dis., **11**, 2008, 39-46.

### 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 РЕКЛАМОДАТЕЛИТЕ

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

## ВЗАИМОВРЪЗКА МЕЖДУ АВТОНОМНАТА НЕРВНА СИСТЕМА И ЕНДОТЕЛНАТА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО

*Т. Куртева, Д. Сомлева, Н. Спасова, Е. Кинова и А. Гудев*  
*Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУЛ, София*

## INTERACTION BETWEEN AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM ACTIVITY AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

*T. Kurteva, D. Somleva, N. Spasova, E. Kinova and A. Gudev*  
*Clinic of Cardiology, UMHAT “Tsaritsa Yoanna” – ISUL, Sofia*

**Резюме:** Ишемичната болест на сърцето е водеща причина за смърт в развитите страни. Въпреки съвременните методи за превенция, диагностика и лечение, заболяемостта и смъртността от тази група заболявания остават високи. Изследването на взаимовръзката между ендотелната дисфункция и автономната нервна система като патогенетичен фактор в развитието на ишемичната болест на сърцето може да бъде използвано в клиничната практика за стратификация на риска и превенция при високорисковите пациенти.

**Ключови думи:** ишемична болест на сърцето, ендотелна дисфункция, автономна нервна система

**Адрес за кореспонденция:** Д-р Тонка Куртева, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУЛ, ул. Бяло море № 8, 1527 София, тел: +359898201225, e-mail: t.kourteva@abv.bg

**Summary:** Coronary artery disease is currently the leading cause of death in industrialized countries. Despite significant development in prevention, diagnosis and treatment, the morbidity and mortality from this disease remain high. Assessment of interaction between autonomic nervous system activity and endothelial dysfunction as a pathway for cardiovascular disease development may be used in clinical practice for risk stratification and prevention in patients with risk factors for coronary artery disease.

**Key words:** coronary artery disease, endothelial dysfunction, autonomic nervous system

**Address for correspondence:** Tonka Gerova Kurteva, MD, Clinic of Cardiology, UMHAT “Tsaritsa Yoanna” – ISUL, 8 Bialo more St., 1527 Sofia, phone: + 359 898201225, e-mail: t.kourteva@abv.bg

### Увод

Ишемичната болест на сърцето (ИБС) е една от водещите причини за смърт в индустриалните страни. Очакванията на Световната здравна организация са до 2020 г. да стане водеща причина за заболяемост и смъртност в целия свят. Гръдната болка е една от най-честите причини за хоспитализация в Европа. Според съвременните ръководства приложението на някои системи за стратификация на риска (GRACE risk score, TIMI risk score, PURSUIT risk score) са от значение за клинич-

ната практика [3,10]. Въпреки това честотата на миокардния инфаркт, хоспитализациите и смъртността остават високи. Въвеждането на нови модели за оценка, наред със съществуващите системи и рискови фактори, би могло да допринесе за намаляването на неблагоприятните сърдечно-съдови събития.

Атеросклерозата е многофакторно заболяване, което се изразява в отлагане в интимата на засегнатите съдове на липиди, мононуклеарни клетки, фиброзна тъкан и калций. Съдовите ендотелни клетки имат съществено

значение за атерогенезата. Наличието на ендотелна дисфункция е основен механизъм в патогенезата на атеросклеротичните заболявания и техните усложнения и се наблюдава още преди настъпването на морфологични промени в съдовете. Руптурата на нестабилна атеросклеротична плака с последваща тромбоцитна активация и агрегация е основен патофизиологичен фактор на острите коронарни синдроми (ОКС).

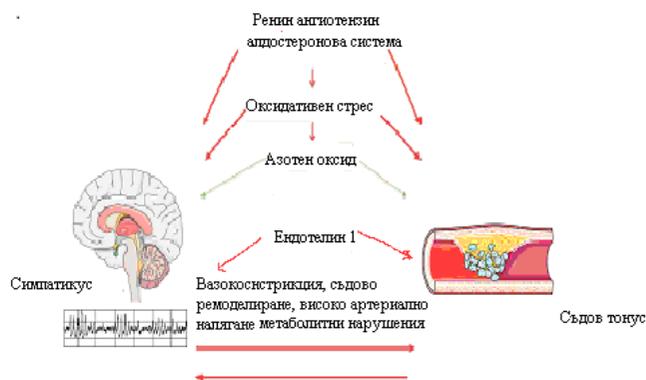
Автономната нервна система (АНС) играе важна роля в регулацията на коронарния кръвоток. Тя се разделя на два основни функционални дяла – симпатикусова нервна система (СНС) и парасимпатикусова нервна система. При физиологични условия еферентните симпатикусови и парасимпатикусови клонове действат противоположно, като притежават следните ефекти върху сърдечно-съдовата система (ССС): контрол на сърдечната честота; контрол на силата на сърдечната контракция; вазоконстрикция и вазодилатация. Редица епидемиологични проучвания доказват връзката между повишената симпатикусова активност с повишения риск за развитие на ИБС, а също така и внезапна сърдечна смърт [9]. Нарушената автономна регулация на ССС се асоциира с повишена симпатикусова активност и понижена парасимпатикусова активност. Повишената симпатикусова активност и катехоламините се считат за тригери на руптурата на атеросклеротичната плака. Като доказателство за това са положителните резултати от приложението на бета-блокери [19].

#### ВЗАИМОВРЪЗКА МЕЖДУ ЕНДОТЕЛНАТА ДИСФУНКЦИЯ И АВТОНОМНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Връзката между ендотелната дисфункция и АНС не е напълно проучена. Нейният анализ може да послужи като модел за стратификация на риска и превенция при пациентите с рискови фактори за ИБС [17]. Редица сърдечно-съдови рискови фактори се характеризират с повишена симпатикусова активност и ендотелноклетъчна дисфункция [17].

При физиологични условия АНС и съдовите ендотелни клетки *работят* заедно за поддържане на съдовия тонус (фиг. 1). Съществува

баланс между освобождаването на вазодилатирани фактори от съдовия ендотел и вазоконстрикцията вследствие на симпатикусовата нервна стимулация (функционален антагонизъм). Нарушенията в регулацията на АНС и ендотелноклетъчната функция се наблюдават в ранните стадии на развитието на коронарната лезия, като резултат от невъзможността да се поддържа функционалният антагонизъм. Активирането на алфа-2 рецепторите на коронарните ендотелни клетки води до освобождаване на азотен оксид (NO), в резултат на което настъпва вазодилатация. В контраст на това алфа-1 рецепторното стимулиране води до вазоконстрикция. Симпатикусовата нервна активация е свързана с освобождаването на вазоконстрикторни субстанции от съдовия ендотел, а ацетилхолиновата стимулация – с освобождаване на релаксиращи фактори [16].



Фиг. 1. Схематично представяне на взаимовръзката между симпатикусовата нервна стимулация и съдовия тонус [26]

Между АНС и съдовите ендотелни клетки съществуват директни и индиректни връзки. Повишената симпатикова активност води до индуциране на медираните от ендотела атерогенни процеси [25]. Повишените нива на циркулиращи катехоламини води до увеличена медирана от интерферон-гама експресия на мононуклеарни клетки, което показва, че катехоламините могат да допринесат за индукцията на макрофагите в субендотелното пространство [10]. Циркулиращите катехоламини могат също да увеличат захващането на липопротеини с ниска плътност (LDL) от ендотелните клетки [7]. Активирането на симпатикусовата нервна система може да доведе до влошаване на ендотелната функция, вероятно чрез акти-

виране на  $\beta$ -рецепторите. Като доказателство за това редица изпитвания показват положителния ефект от лечението с  $\beta$ -блокери. В допълнение към това  $\alpha$ -рецепторите също могат да бъдат важна връзка между активността на СНС и ендотелната дисфункция [16]. Ендотелната дисфункция може да доведе до нарушение в активността на АНС чрез засягане на невротрансмитерното освобождаване, обратно захващане или рецепторна сезитивност. От друга страна, нарушената невротрансмитерна активност води до намалено освобождаване на NO [15]. Ендотелната дисфункция повишава контрактилния ефект на катехоламините, което води до повишаване на коронарната вазоконстрикция при симпатикова стимулация с  $\alpha$ -рецепторен агонист [16]. Индиректните връзки между ендотелната дисфункция и АНС са все още слабо проучени. Някои автори изказват предложения за тяхното взаимодействие чрез повишаване на оксидативния стрес, тромбоцитна активация, хуморални фактори, ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), инсулинова резистентност [26]. Съществуват редица доказателства за негативния ефект на оксидативния стрес както върху АНС, така и за ендотелната функция. Оксидираните липопротеини с ниска плътност (OxLDL) инхибират азотния оксид и азотнооксидната синтаза и имат директно цитотоксично действие върху ендотелните клетки. Оксидативният стрес води до нарушаване на автономната регулация. Доказателство за това е положителният ефект от прилагането на антиоксиданти [21]. Връзката между РААС и вегетативната регулация е доказана както при здрави индивиди, така и при пациенти с ИБС. Ангиотензин II като мощен вазоконстриктор стимулира симпатиковата активация и води до супресия на вагусовата активност [17].

Редица проучвания търсят механизмите, свързващи вегетативната нервна регулация и ендотелната функция. Hijmering и сътр. доказват, че повишената симпатикова активност значително намалява медираната от ендотела вазодилатация [20]. Повишените нива на ендотелин-1, понижените нива на NO и атеросклерозата водят до намаляване на вариабилитета на сърдечната честота, което може да до-

веде до нарушение в коронарния кръвоток [31]. Ferdinando Iellamo и сътр. изследват ендотелната функция и автономната нервна система при лица с фамилна обремененост за захарен диабет тип 2 за доказване на хипотезата, че ендотелната дисфункция е свързана с повишена симпатикова активност [13].

#### ОЦЕНКА НА АВТОНОМНАТА НЕРВНА СИСТЕМА ЧРЕЗ ИЗСЛЕДВАНЕ НА ВАРИАБИЛИТЕТА НА СЪРДЕЧНАТА ЧЕСТОТА

Вариабилитетът на сърдечната честота (Heart Rate Variability – HRV) се базира на измерването на разликата в интервалите между R-зъбците на ЕКГ, т.е. RR-интервали. HRV е широко разпространен неинвазивен метод за оценка на активността на АНС, отразяващ симпатико-вагалния баланс. Измерват се само интервалите между нормалните синусови съкращения, защото само те отразяват вегетативната инервация на сърцето. При здрави индивиди HRV е запазен в резултат на нормалния симпатико-вагален баланс. При ИБС промяната в активността на аферентните и еферентни фибри на АНС води до намаляване на HRV [1, 27].

Вариабилитетът на сърдечната честота може да бъде оценен чрез следните методи:

◆ **Метод 1** – В легнало положение с измерване на времевите (Time Domain analysis, фиг. 2) и честотните параметри (Frequency Domain analysis, фиг. 3)

#### Времени параметри (табл. 1):

- **SDNN** – Стандартно отклонение на всички NN-интервали (нормалните синусови съкращения). Отразява всички циклични компоненти, отговорни за вариабилитета в периода на измерването.

- **SDANN** – на всеки 5 минути се определя средният RR-интервал (така променливостта на сърдечната честота в рамките на всеки 5 минути се губи). SDANN представлява стандартното отклонение на всички такива 5-минутни средни стойности през денонощието. Затова отразява само по-бавните от 5 минути (т.е. под 0,003 Hz) промени в сърдечната честота.

- **rMSSD** – средно квадратично на разликите между всеки два последователни нормални

RR-интервала, т.е. отразява бързите (високочестотните промени) на варибилността.

• **pNN50** – процент на последователните интервали, които се различават с повече от 50 ms. Понеже се определя от съседни интервали, също отразява бързите (високочестотни промени) на варибилността. Броят (не процентът) на последователните интервали, които се различават с повече от 50 ms се обозначава с NN50.

**Честотни параметри** (табл. 1.). Тези показатели разделят спектъра на сърдечната честота между различни компоненти, окачествяващи симпатиковата и вагусовата активност върху сърцето.

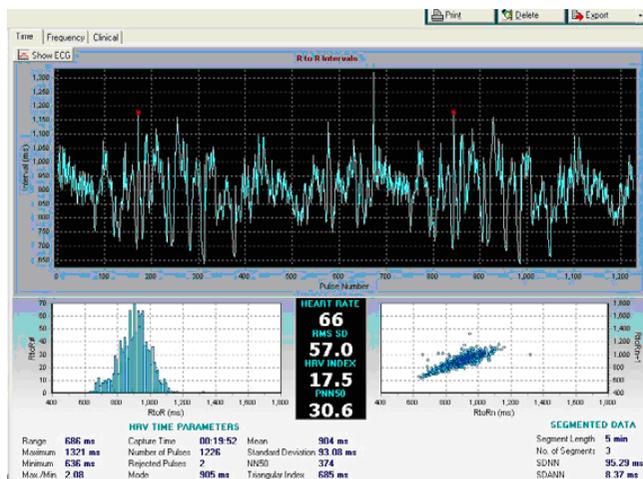
• **Високо честотни промени – High frequency (HF)** (0,15-0,4 Hz) – най-бързите промени в сърдечната честота. Те са вагусово обусловени и се влияят от дишането. Отрзяват парасимпатиковата активност.

• **Ниско честотни промени – Low frequency (LF)** ( 0,04-0,15 Hz) – те са зависими както от симпатиковата, така и от вагусовата активност.

• **Много ниско честотни промени – Very low frequency (VLF)** – най-бавните промени. Тяхната генеза е неуточнена. Предполага се, че са обусловени от РААС, метаболитните процеси и терморегулацията.

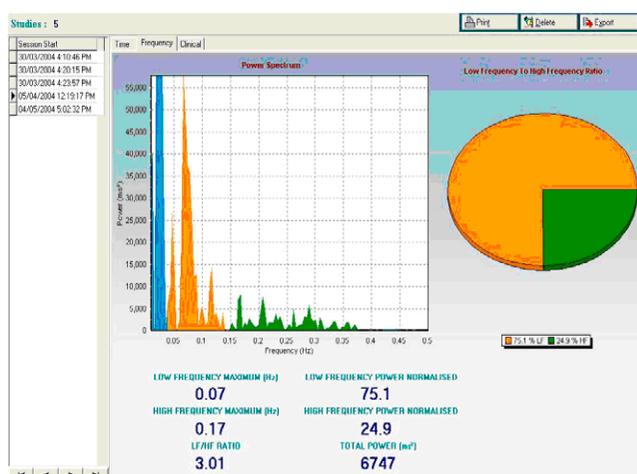
Таблица 1. Референтни стойности на времевите и честотните параметри при различни групи пациенти [1]

Параметър	Здрави индивиди	В острата фаза след миокарден инфаркт	Една година след миокарден инфаркт
SDNN (ms)	141 ± 39	81 ± 30	112 ± 40
SDANN (ms)	127 ± 35	70 ± 27	99 ± 38
pNN50 (%)	9 ± 7	7 ± 9	10 ± 11
LF (ms <sup>2</sup> )	791 ± 563	277 ± 335	511 ± 538
HF (ms <sup>2</sup> )	229 ± 282	129 ± 203	201 ± 324
LF/HF ratio	4.61 ± 2.33	2.75 ± 2.13	3.60 ± 2.43



Фиг. 2. Анализ на времевите параметри (The AtCor Medical HRV software)

♦ **Метод 2.** След прием на Валсалва – измерване на отношението на Valsalva (отношение между най-ниската и най-високата сърдечна честота). Физиологичният отговор включва тахикардия и периферна вазоконстрикция, по



Фиг. 3. Анализ на честотните параметри (The AtCor Medical HRV software)

време на извършването на приема, последвано от брадикардия след издишване на въздуха. При пациенти с дисфункция в автономната нервна система се наблюдава промяна в този индекс.

♦ **Метод 3.** В изправено положение – измерване на отношението 30:15 (отношение между най-бавната честота около 30-ия сърдечен удар след изправяне и най-бързата сърдечна честота около 15-ия удар.

Редица проучвания изследват връзката между понижения вариабилитет на сърдечната честота и ендотелната дисфункция. Pinter и сътр. откриват сигнификантна позитивна връзка между HRV и медианата от кръвоточна вазодилатация [33]. Корелацията между понижения вариабилитет на сърдечната честота, инфламаторни маркери и ендотелната функция се свързва с повишен риск за развитието на сърдечно-съдови заболявания при наличие на депресивен синдром [32]. HRV има предиктивна стойност за прогресията на коронарната атеросклероза. SDNN и минималната сърдечна честота са по-ниски при пациенти с подчертана прогресия на коронарната атеросклероза [19].

В проучването ARIC връзката между HRV и смъртността са изследвани при 11 654 жени и мъже на средна възраст 54 год. [25]. При пациентите с по-ниски стойности на високочестотните параметри е установено повишаване на смъртността, както и на повторните сърдечно-съдови инциденти [25]. При пациентите с артериална хипертония, захарен диабет, високи стойности на серумния холестерол, пушачи и тези с наднормено тегло се наблюдава сигнификантно понижена вариабилност на сърдечната честота, в сравнение с пациентите без рискови фактори [25]. Смята се, че HRV има отношение към нарастването и вулнерабилността на атеросклеротичната плака. В ранната фаза след остър миокарден инфаркт пониженият вариабилитет на сърдечната честота е сигнификантен белег за оценка на тежестта на заболяването.

В ATRAMI study са изследвани 1284 лица в рамките на 28 дни от началото на миокарден инфаркт [24]. От времевите параметри стойности на SDNN < 70 ms са свързани с повишен риск от смърт при двегодишен период на проследяване. В проучването Framingham Heart study участват пациенти на средна възраст 72 години. Промените в честотните параметри както и отношението LF/HF показват сигнификантна връзка с всички причини за смърт [34].

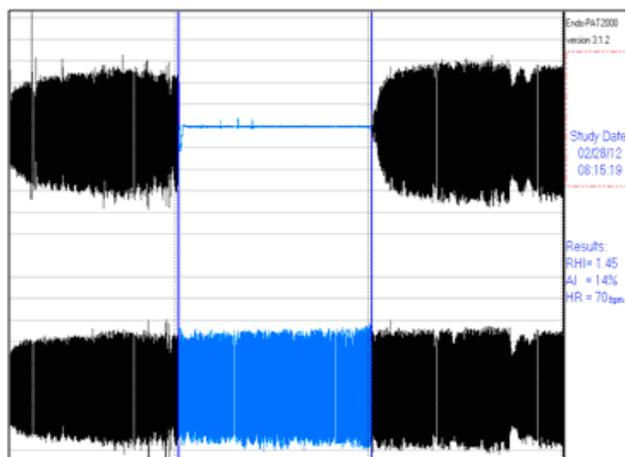
Вариабилитетът на сърдечната честота е доказан прогностичен фактор за смъртност и животозастрашаващи аритмии при пациенти, преживели миокарден инфаркт, позволява ранна диагностика на автономната дисфункция при пациенти със захарен диабет. В едно от първите проучвания, които изследват връзката между HRV със смъртността при пациенти, преживели миокарден инфаркт, Kleiger и сътр. [22] доказват значението на HRV като независим предиктор за преживяемост и смъртност при тази група пациенти.

#### ПЕРИФЕРНА АРТЕРИАЛНА ТОНОМЕТРИЯ (PAT) ЗА ОЦЕНКА НА ЕНДОТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ

Съдовият ендотел е непрекъснат еднопластен слой от клетки, покриващ вътрешната повърхност на съдовете и сърцето. Тези клетки играят важна роля в регулацията на съдовия тонус чрез освобождаване на вазодилатирани или вазоконстрикторни фактори. Съдовият ендотел притежава важни съдовопротективни свойства, като вазодилатация, намаляване на гладкомускулната пролиферация и възпалителния отговор. Един от първите проучени вазодилататори е азотният окис, описан първоначално от Robert Furchgott през 1980 г. като ендотелин-релаксиращ фактор – неорганичен газ, синтезиран от ендотелните клетки и катализиран от ензима NO-синтетаза [11]. Други релаксиращи фактори, освобождавани от ендотелните клетки, са простагландин С, серотонин, аденозин дифосфат, субстанция Р и ацетилхолин.

Освен вазодилатативни фактори съдовият ендотел освобождава и вазоконстрикторни фактори, като: ендотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A2, простагландин H2, супероксидни аниони, което се индуцира от норепинефрин, хипоксия, тромбин и др. Ендотелната дисфункция представлява дисбаланс между процесите на вазодилатация и вазоконстрикция, инхибиция и стимулация на пролиферацията и миграцията на глакомускулни клетки, между тромбогенеза и фибринолиза [11]. Ендотелната дисфункция е доказан ранен маркер за развитие на атеросклеротичната болест и нейните усложнения [6].

PAT е нов неинвазивен метод за оценка на ендотелната функция, основан на промените в кръвотока, синхронен с медираната от пулсовата вълна вазодилатация след 5-минутна оклузия на артерия брахиалис (фиг. 4). Представява физиологична оценка на ендотелната функция, т.е. отговор към стимули, които предизвикват NO-зависимата вазодилатация, медирана от ендотела [30]. Физиологичният отговор е след оклузията на кръвотока, при нормален синтез на азотния оксид, да настъпи вазодилатация. Апаратът автоматично изчислява степента на вазодилатацията с помощта на индекса на реактивната хиперемия (ИРХ), който представлява отношение на постоклузивните към преоклузивните сигнали, коригирани с основния съдов тонус на контролната ръка.



Фиг. 4. Изследване на индекса на реактивна хиперемия за оценка на ендотелната функция

Редица проучвания показват надеждността и репродуктивността на метода в сравнение с утвърдени методи за изследване на ендотелна дисфункция. Bonetti и сътр. [6] установяват 80% сензитивност и 85% специфичност на PAT при оценката на коронарна ендотелна дисфункция при ИРХ < 1.35 в сравнение с инвазивната оценка по време на ангиография. Ултразвуковото изследване на брахиалната артерия е един от най-често използваните методи за изследване на ендотелната функция на периферните съдове, основаващ се на кръвоток-медираната вазодилатация на брахиалната артерия, оценена с ултразвук с висока резолюция. В своето проучване Kuvin и сътр. [23] демонстрират сигнификантна корелация между двата метода,

изследвайки група от 89 пациенти с оплаквания от гръдна болка. Оценката на ендотелната функция с периферна артериална тонометрия е включена в проучването Framingham [18]. Резултатите показват сигнификантна обратна връзка между ИРХ и множество рискови фактори за развитие на коронарна болест – индекс на телесна маса (BMI), отношението на общия холестерол към холестерола с висока плътност (HDL), захарен диабет, тютюнопушене и липидопонижаващо лечение. Публикация от KORA/Monica cohort [38] показва сигнификантна обратна зависимост между ИРХ и факторите възраст, BMI, обиколка на талията, систолно и диастолно артериално налягане, отношението общ холестерол/HDL, триглицериди и кръвна захар. Въпреки нарастващите доказателства за връзката между АНС и ендотелната дисфункция в развитието на ССС, все още точните механизми за това не са напълно проучени [33]. Редица изследвания предполагат ролята на NO в контрола на тази система. Счита се, че азотният оксид модулира сърдечната вагусова активност и повишава активността на централните вагусови мотоневрони [33]. В своето проучване D. H. Thijssen и сътр. доказват, че симпатикусовата активация води до понижение на медираната от кръвотока вазодилатация, свързано с напредването на възрастта [35].

Доказателства от фармацевтични проучвания показват положителния ефект върху ендотелната дисфункция от лечението със статини [12]. ACE инхибиторите повишават бионаличността на азотния оксид чрез понижаване на синтеза на ангиотензин II и повишаване на нивата на брадикинина. Прилагането на антиоксиданти, като глутатион, N-ацетилцистеин и витамин С, има благоприятен ефект върху ендотелната функция при пациенти със сърдечно-съдови рискови фактори и/или установена атеросклероза [5]. Модифицирането на рисковите фактори също е от съществено значение в подобряването на функцията на съдовия ендотел.

#### БИОМАРКЕРИ ЗА ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЯ

Новите биохимични маркери имат за цел откриване на ранните етапи в развитието на

коронарната лезия, като локално възпаление, нестабилност на плаките, тромбоцитна активност, развитие на исхемия [2]. Разтворимият CD40 лиганд (sCD40L) е маркер за тромбоцитно възпалително активиране. Той се образува основно от активираните Т-лимфоцити, гладкомускулните клетки и моноцити/макрофаги. Иницира различни проатерогенни молекули – като адхезионни молекули, хемокини, цитокини и растежни фактори. OxLDL играе ролята на инициален тригер на експресията на CD40/CD40L. Те имат съществено значение в развитието на атеросклеротичната плака. Като доказателство за това може да се използва фактът, че при прекъсване на CD40 сигнали, сигнификантно намаляват формирането и прогресията на съдовите лезии. Някои проучвания показват, че sCD40L е свързан с повишено съдържание на липиди в атеросклеротичната плака [29]. В проучването CAPTURE (Anti-Platelet Therapy in Unstable Refractory Angina) повишените нива на sCD40L са свързани с повишен риск за смърт или миокарден инфаркт [34]. Окончателните данни от проучването FRISC (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) демонстрират, че повишените нива на sCD40L могат да служат като маркер за повишен риск при ОКС [28]. Ali Hamaad и сътр. изследват връзката между биомаркерите за тромбоза и ендотелна дисфункция и HRV при пациенти с ОКС. Резултатите от тяхното проучване показват намален вариабилитет на сърдечната честота и повишени нива на биомаркерите в сравнение със здрави контроли [4]. Точният механизъм на връзката между автономната регулация и sCD40L все още е неизяснена [4].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изследването на вариабилитета на сърдечната честота и периферната артериална тонометрия са съвременни неинвазивни методи за оценка на активността на автономната нервна система и ендотелната функция. През последните години те намират все по-широко приложение. Биомаркерите за тромбоцитно активиране и възпаление могат да бъдат използвани за откриване на по-ранните етапи от коронарната лезия. Доказването на взаимовръзката между

активността на АНС и ендотелната дисфункция като ранен прогностичен фактор за развитие на коронарни сърдечни заболявания може да бъде използвана в клиничната практика при пациентите с рискови фактори за ИБС, при които започването на ранна медикаментозна терапия би могло да предотврати развитието на усложнения. При пациентите с ИБС тези показатели могат да се използват за ръководене на терапията и предотвратяване на повторните хоспитализации и подобряване качеството на живот.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

### Библиография

1. Марчев, С. Вариабилност на сърдечната честота-стандарт за измерване. – Сърдечно-съдови заболявания, 1998, № 1, 28-35.
2. Паскалева, И. Нови биохимични маркери при оценка на острия коронарен синдром. – Българска кардиология, 15, 2009, 40-47.
3. Antman, E. M. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. – JAMA, 284, 2000, 835-842.
4. Ali Hamaad et al. Markers of Thrombosis and Hemostasis in Acute Coronary Syndromes: Relationship to Increased Heart Rate and Reduced Heart-Rate Variability. – Clin. Cardiol., 32, 2009, № 4, 204-209.
5. Anderson, T. J. et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF Study). – J. Am. Coll. Cardiol., 35, 2000, 60-66.
6. Bonetti, P. O. et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. – JACC, 44, 2004, 2137-2141.
7. Born, G. V. Recent evidence for the involvement of catecholamines and of macrophages in atherosclerotic processes. – Ann. Med., 23, 1991, 569-572.
8. Burnstock, G. Local mechanisms of blood flow control by perivascular nerves and endothelium. – J. Hypertens. Suppl., 1990, 8:S, 95-106.
9. Camm, A. J. et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. – Circulation, 109, 2004, 990-996.
10. Coutinho, G. et al. Catecholamines stimulate the IFN-gamma-induced class II MHC expression on bovine brain capillary endothelial cells. – J. Immunol., 147, 1991, 2525-2529.
11. Davignon, J. and P. Ganz. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. – Circulation, 109, 2004, 27-32.
12. Dupuis, J. et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) trial. – Circulation, 99, 1999, 3227-3233.
13. Ferdinando Iellamo et al. Concomitant Impairment in Endothelial Function and Neural Cardiovascular Regulation in Offspring of Type 2 Diabetic Subjects. – Hypertension, 48, 2006, 418-423.
14. Fox, K. A. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). – BMJ, 2006, 333-1091.

15. Furchgott, R. et al. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. – *Nature*, **288**, 1980, 373-376.
16. Guimaraes, S., and D. Moura. Vascular adrenoceptors: an update. – *Pharmacol. Rev.*, **53**, 2001, 319-356.
17. Harris, K. et al. Interactions Between Autonomic Nervous System Activity and Endothelial Function: A Model for the Development of Cardiovascular Disease. – *Psychosomatic Medicine* **66**, 2004, 153-164.
18. Hamburg, N. et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. – *Circulation*, **117**, 2008, 2467-2474.
19. Heikki, V. et al. Heart Rate Variability and Progression of Coronary Atherosclerosis *Arterioscler. – Thromb. Vasc. Biol.*, **19**, 1999, 1979-1985.
20. Hijmering, et al. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **20**, 2002, 683-688.
21. Kahler, J. et al. Oxidative stress increases synthesis of big endothelin-1 by activation of the endothelin-1 promoter. – *J. Mol. Cell. Cardiol.* **32**, 2000, 1429-1437.
22. Kleiger, R. E. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. – *Am. J. Cardiology*, **59**, 1987, 56-62.
23. Kuvin, J. T. et al. Assessment of Peripheral Vascular Endothelial Function with Finger Arterial Pulse Wave Amplitude. – *AHJ*, **146**, 2003, 168-174.
24. LaRevere, M. T. et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability of prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and reflexes After Myocardial infarction) investigators. – *Lancet*, **351**, 1998, 478-484.
25. Liao, et al. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. – *Diabetes*, **51**, 2002, 3524-3531.
26. Loscalzo, J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. – *Circ. Res.*, **88**, 2001, 756-762.
27. Malik, M. et al. Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. – *European Heart Journal*, **17**, 1996, 354-381.
28. Malartig, A. et al. Soluble CD40L levels are regulated by the –3459 A\_G polymorphism and predict myocardial infarction and the efficacy of antithrombotic treatment in non-ST elevation acute coronary syndrome. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **26**, 2006, 1667-1673.
29. Nerea Varo et al. Soluble CD40L Risk Prediction After Acute Coronary Syndromes. – *Circulation*, **108**, 2003, 1049-1052.
30. Nohria, A. et al. The role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. – *J. Appl. Physiol.*, **101**, 2006, 545-548.
31. Pekdemir, H. et al. The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide levels, and heart rate variability in patients with coronary slow flow. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 683-688.
32. Pizzi, C. et al. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function. – *European Heart Journal*, **29**, 2009, 1110-1117.
33. Pinter, A. et al. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects. – *Autonomic Neuroscience*, **169**, 2012, 107-112.
34. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. – *Lancet*, **349**, 1997, 1429-1435.
35. Saqib, C. et al. Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control. – *Clinical Science*, **97**, 1999, 5-17.
36. Tsuji, H. et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham heart study. – *Circulation*, **90**, 1994, 878-883.
37. Thijsen, D. H. Sympathetic nervous system contributes to the age-related impairment of flow-mediated dilation of the superficial femoral artery. – *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006, 3122-3129.
38. Thorand, B. et al. Association of endothelial function with components of the metabolic syndrome and lifestyle factors in subjects without previously diagnosed diabetes: Result from KORA F4 study. – *Eur. J. Epidemiol.*, 2008, 9452-9456.

## ALISKIREN – НЕСПРАВЕДЛИВАТА СЪДБА НА ЕДНА УНИКАЛНА МОЛЕКУЛА

***E. Манов и Н. Рунев***

*Катедра по пропедевтика на вътрешните болести  
Медицински университет – София*

## ALISKIREN: THE UNJUST FATE OF A UNIQUE MOLECULE

***E. Manov and N. Runev***

*Department of Propedeutics of Internal Diseases  
Medical University – Sofia*

**Резюме:** В обзора е разгледана историята на първия перорален непептиден нискомолекулен ренинов инхибитор за лечение на артериална хипертония (АХ) – Aliskiren, и са обсъдени резултатите на едно от проучванията с този медикамент – ALTITUDE. То беше преустановено поради данни за влошаване на бъбречната функция, хиперкалиемия, хипотония и увеличаване на случаите с нефатален инсулт. Авторите на проучването изтъкват факта, че тези резултати се отнасят до един сравнително ограничен контингент пациенти – диабетици с АХ и умерена или тежка бъбречна дисфункция ( $eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), при които на фона на вече установен добър контрол на артериалното налягане с АСЕ инхибитора или АРБ е добавена високата доза от 300 mg Aliskiren. Те обясняват, че именно повишеният риск от хипотония при използване на тази доза Aliskiren, а не двойната блокада на РААС е причина за наблюдаваните резултати. В обзора са представени данни от проведени клинични изследвания, показващи, че Aliskiren може да бъде използван и в комбинация с блокер на РААС, но при внимателно титриране на дозата и съблюдуване на коморбидността. В заключение, резултатите от проучването ALTITUDE не дискредитират напълно клиничната употреба на Aliskiren, а по-скоро посочват една негова категорична контраиндикация.

**Ключови думи:** Aliskiren, ренин-ангиотензин-алдостеронова система, артериална хипертония

**Адрес за кореспонденция:** Доц. д-р Е. Манов, дм, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Медицински университет – София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София

**Summary:** In this review article a history of the first orally active, non-peptide, low molecular weight, renin inhibitor – aliskiren was presented and the results of one of the studies, which have investigated this drug – ALTITUDE, were discussed. This trial was prematurely discontinued due to data of worsening of renal function, hyperkalemia, hypotension and increased incidence of nonfatal stroke. The authors of this study, who pointed out these results, examined a relatively limited quota of patients – diabetics with arterial hypertension and moderate to severe renal dysfunction ( $eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), who having already had well-controlled blood pressure with basic therapy of ACE-I or ARB, and additionally received a maximal dose of 300 mg aliskiren. The authors explained that rather the higher risk of hypotension, owing to the addition of this dose of aliskiren, than the double renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade accounted for these results. In this review article, data from previous studies with aliskiren were presented, which demonstrated that this drug could be used in combination with other RAAS blockers while taking into consideration the comorbidity and the precise dose titration. In conclusion, the results of ALTITUDE study do not totally undermine the clinical use of aliskiren, they just point at one of its definite contraindications.

**Key words:** aliskiren, renin-angiotensin-aldosterol system, arterial hypertension

**Address for correspondence:** Assoc. Prof. E. Manov, MD, PhD, Depatmyen of Propedeutics of Internal Diseases, Medical University – Sofia, 1 "Sv. G. Sofiyski" St., 1431 Sofia

**Целта на обзора** е да се анализират резултатите от проучванията, проведени до момента с препаратите Aliskiren, и в съответствие с медицината на доказателствата да се разгледа концепцията за мястото му в съвременната антихипертензивна терапия.

Ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) е ключов фактор в патогенезата на артериалната хипертония (АХ). Именно поради това блокирането ѝ на различни нива се превърна в основа на съвременната антихипертензивна терапия. Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-И), както и ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) са утвърдени класове медикаменти, които според съвременните алгоритми на поведение при липса на противопоказания са неотменна част от комплексното лечение на пациентите с АХ [8].

Първите стъпки към директната ренинова инхибиция са направени през 70-те години на миналия век, а първият препарат за перорална употреба е Enalkiren [2]. Той е синтезиран през 1980 г. в лабораториите на Abbott. Почти едновременно се появяват и разработки на сходни продукти от Ciba Geigy и Hoffmann La Roche. Ограничената им гастроинтестинална резорбция с максимално постигната бионаличност от 2%, късият полуживот и незадоволителната ренин-инхибираща активност стават причина разработването им да бъде преценено като нерентабилно и безперспективно.

Първият представител на новия клас перорални непептидни нискомолекулни ренинови инхибитори е Aliskiren [1]. Той е и единственият представител на този клас медикаменти, преминал фаза III на клиничните изпитвания. Синтезиран е посредством комбинация от молекулярно моделиране и кристалографски структурен анализ в лабораториите на компанията Ciba Geigy (сега Novartis). Поради финансови затруднения в производството, препаратът е преотстъпен на Speedel AG, които успяват да го преведат през изискуваните предклинични и ранни клинични тестове. Малко след 2000-та година, Novartis го изисква обратно за започване на фаза III изпитвания. През 2007 г. Aliskiren е утвърден от европейските и американските регулаторни власти за самостоятелна употреба или в

комбинация с други класове медикаменти при пациенти с АХ. Възлагат му се големи надежди, тъй като непълното блокиране на РААС от АСЕ-И и АРБ води до съществено компенсаторно повишаване на циркулиращия активен ренин и ангиотензиновите пептиди. Това ограничава във времето терапевтичния потенциал на тези медикаменти, като се развива познатият на всички клиницисти „феномен на изчерпване на ефекта“. Научната общност възлага големи надежди, че с въвеждането на директните ренинови инхибитори ще бъде преодолян този недостатък на конвенционалната блокада на РААС.

Като съвсем естествено продължение на очакванията се инициират редица проучвания, сравняващи антихипертензивния ефект и поносимостта на Aliskiren спрямо плацебо, тиазидни диуретици, АРБ, АСЕ-И и калциеви антагонисти. Основните получени резултати са обобщени в обширен метаанализ, публикуван от Zhenfeng Zheng и съавт. [3]. В проведените три рандомизирани контролирани проучвания с общо 566 пациенти не се установява разлика по отношение на редуцията на систолното и диастолното артериално налягане (САН и ДАН) чрез Aliskiren и различни АРБ, използвани в половината от максимално допустимата доза. Техният антихипертензивен ефект е съизмерим и според публикуваните общо пет проучвания върху 1955 пациенти, проведени с максималните разрешени дози на двата вида медикаменти. Приключили са общо 4 проучвания, сравняващи антихипертензивния ефект на комбинация от Aliskiren и АРБ спрямо монотерапия в максимална доза. Резултатите са еднопосочни и показват сигнификантно по-изразена редукция както на САН, така и на ДАН при пациентите, лекувани с двойната комбинация. Направеният анализ не демонстрира статистически значима разлика по отношение на наблюдаваните странични и нежелани лекарствени реакции между Aliskiren и АРБ, използвани в максимални дози. Интересен факт е, че няма съществена разлика при неблагоприятните реакции и между групите, лекувани с комбинация от Aliskiren и АРБ, и тези на монотерапия. Поданализите установяват дори, че сериозните нежелани събития имат сигни-

фигантно по-ниска честота при пациентите на комбинирана антихипертензивна терапия.

Ефективността и сигурността на директния ренинов инхибитор Aliskiren са проверени в големи проучвания, включващи пациенти със сърдечна недостатъчност – ATMOSPHERE и ASTRONAUT.

ATMOSPHERE (Aliskiren Trial of Minimizing OutcomeS for Patients with HEart failuRE) е проучване, проследяващо ефективността, профила на безопасност, болестността и смъртността при лечение с Aliskiren или комбинацията Aliskiren/Enalapril при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (сistolна дисфункция и увеличен BNP). Предвидено е да приключи през август 2014-та година [4].

ASTRONAUT (Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes) е проучване, в което се изследват за период от 6 месеца показателите: ефикасност, безопасност, болестност и смърт-

ност след приложение на Aliskiren, добавен към стандартната терапия при пациенти, хоспитализирани по повод остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност [5].

ALTITUDE проследява ефекта на Aliskiren, добавен към базисна терапия с ACE-И или APБ, при пациенти със захарен диабет тип II, албуминурия, понижена гломерулна филтрация и установено сърдечно-съдово заболяване. На 20.12.2011 г. проучването е спряно по препоръка на Data Monitoring Committee [6]. Мотивите на регулаторния орган включват липса на полза от приложението му в изследваната група, както и съображения за сигурност поради наблюдаваното влошаване на бъбречната функция, хиперкалиемия, хипотония и увеличаване на случаите с нефатален инсулт с 0.6% според изходните данни в групата, лекувана с Aliskiren, спрямо пациентите, приемали плацебо (табл. 1).

Таблица 1. Честота на наблюдаваните странични реакции в ALTITUDE

	Aliskiren N = 4283		Плацебо N = 4296	
	Сериозни странични реакции (%)	Странични реакции (%)	Сериозни странични реакции (%)	Странични реакции (%)
Бъбречни	4.7	12.4	3.3	10.4
Хипотония	2.0	18.6	1.7	14.8
Хиперкалиемия	1.1	36.9	0.3	27.1

На базата на тези резултати експертите препоръчват комбинацията от Aliskiren и ACE-И или APБ да не се използва при пациенти с АХ и захарен диабет II тип с умерена или тежка бъбречна дисфункция [7] (eGFR  $\leq$  60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Интерпретацията им съвсем основателно събуди въпроси и около комбинирането на Aliskiren с ACE-И или APБ в проучването ATMOSPHERE и в по-малка степен в ASTRONAUT, което вече е приключило. Тези притеснения са напълно основателни, тъй като средното САН на пациентите, включени в ALTITUDE, е 135 mm Hg, докато в ATMOSPHERE използваната доза Aliskiren в различните рамена е отново максималната (300 mg) при още по-ниско средно САН от 120 mm Hg. Пациентите със сърдечна недос-

татъчност на базата на систолна дисфункция са склонни към хипотензивни реакции, бъбречна дисфункция и хиперкалиемия. Потенциалните странични реакции на двойната блокада на РААС са предвидени и според дизайна още при началните им прояви пациентите не продължават в следващата фаза на лечението. Протоколът на ALTITUDE обаче не е съобразен с тази презумпция.

Благоприятният ефект на двойната блокада на РААС, но чрез ACE-И и APБ при пациенти със сърдечна недостатъчност е демонстриран в две други проучвания – CHARM и Val-HeFT [10, 11, 14, 16]. Най-логичното обяснение за наблюдаваните положителни резултати е постигнатото медикаментозно противодействие на изявеното активиране на РААС, типично за

синдрома на сърдечна недостатъчност. Хипотезата за благоприятния ефект от двойната блокада на РААС, само че с Aliskiren, добавен към ACE-И или APБ, при пациенти с АХ и сърдечна недостатъчност е вече тествана в пилотното проучване ALOFT [9, 12, 13]. В него се отчита благоприятен ефект след прибавянето на Aliskiren 150 mg дневно, обективно оценен чрез понижаване на BNP. Клинично значимо повишаване на серумните нива на K<sup>+</sup> и креатинин не е наблюдавано. Интересен факт е, че резултатите са сходни и в групата пациенти със захарен диабет II тип. Всички изложени данни дават основание на регулаторните експерти да разрешат продължаването на проучването ATMOSPHERE според предвидения план.

Трябва да се отбележи, че наблюдаваните резултати в ALTITUDE се отнасят за сравнително ограничен контингент пациенти, а именно – диабетици с артериална хипертония и умерена или тежка бъбречна дисфункция [7] (eGFR  $\leq$  60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Тяхното обяснение е комплексно и е свързано както с коментираните вече несъвършенства в дизайна, така и с факта, че при тази деликатна и по презумпция хемодинамично нестабилна група [15, 17, 18] е добавена сериозна доза от 300 mg Aliskiren, още повече при вече установен добър контрол на АН с ACE-И или APБ (средното САН е 135 mm Hg). Логично е да се предположи, че именно така обусловената предиспозиция към хипотония [19, 20], дължаща се на използваната висока доза Aliskiren, а не избраната форма на двойна блокада на РААС, е причина за наблюдаваните резултати и най-вече – за лекото повишаване на честотата на нефаталните инсулти и влошаването на бъбречната функция.

Тези данни не бива да се преекспонират и отнасят емпирично към всички пациенти. Съществува достатъчно доказателствен материал, че Aliskiren, използван в еднократен дневен прием, понижава ефективно артериалното налягане при пациенти с лека до умерена хипертония [3]. Неговата ефикасност в дози от 150 mg и 300 mg е сходна с тази на APБ, използвани респективно в средна и максимална доза. Обнадеждаващи са и резултатите, получени до момента от употребата му при пациенти с АХ и сърдечна недостатъчност [4, 12,

13]. Добавянето на Aliskiren към стандартна антихипертензивна терапия с ACE-И или APБ не е показало значими странични и нежелани реакции, освен при пациентите с АХ, захарен диабет и бъбречна дисфункция. Използването на комбинацията има изразен и траен антихипертензивен ефект и би следвало да продължи да бъде използвана при незадоволително или временно повлияване от монотерапия.

В заключение можем да обобщим, че първият представител на новия клас перорални непептидни нискомолекулни ренинови инхибитори Aliskiren е ефикасен антихипертензивен медикамент, който може да бъде използван и в комбинация за постигане на двойна блокада на РААС при стриктно съблюдаване на коморбидността и внимателно прецизиране на подходящата дозировка. Проучването ALTITUDE не дискредитира напълно употребата на препаратите в клиничната практика, а по-скоро оформя една негова категорична контраиндикация, а именно – комбинацията от Aliskiren и ACE-И или APБ да не се използва при пациенти с АХ и захарен диабет II тип с умерена или тежка бъбречна дисфункция. Предстои да разберем и интерпретираме резултатите от ATMOSPHERE, които ще допълнят познанията ни върху неговата ефикасност, профил на безопасност и при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

### Библиография:

1. Торбова, С. Алискирен: първият ренинов инхибитор за терапевтично приложение. – Бълг. кардиол., **15**, 2009, № 3, 5-11.
2. Gross, F., J. Lazar et H. Orth. Inhibition of the renin-angiotensinogen reaction by pepstatin. – Science, **175**, 1971, 656.
3. Zhenfeng, Z. et al. A systematic review and meta-analysis of aliskiren and angiotensin receptor blockers in the management of essential hypertension. – J. RAAS, **12**, 2011, 102.
4. Krum, H., B. Massie et W. T. Abraham. ATMOSPHERE Investigators. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study. – Eur. J. Heart Fail., **13**, 2011, 107-114.
5. ASTRONAUT investigators and study coordinators. Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). – Eur. J. Heart Fail., **13**, 2011, 100-106.
6. Novartis Speaker Portal; December 20, 2011, 9:15:42; AM CST; Subject: Urgent message about Aliskiren Speaker Programs.
7. Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE, McMurray JJ, Abraham WT, Dickstein K et al. – Eur. J. Heart Fail., **14**, 2012, 341-343.

8. Reboldi, G. et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. – *J. Hypertens.*, **29**, 2011, 1253-1269.
9. McMurray, J. J., B. Pitt et R. Latini. Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. – *Circ. Heart Fail.*, **1**, 2008, 17-24.
10. Anand, I. S., K. Bishu et T. S. Rector. Proteinuria, chronic kidney disease and the effect of an angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with moderate to severe heart failure. – *Circulation.*, **120**, 2009, 1577-1584.
11. Cohn, J. N. et G. Tognoni. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. – *N. Engl. J. Med.*, **345**, 2001, 1667-1675.
12. Sidik, N. P., S. D. Solomon et R. Latini. Effect of aliskiren in patients with heart failure according to background dose of ACE inhibitor: a retrospective analysis of the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) trial. – *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **25**, 2011, 315-321.
13. Maggioni, A. P. et al. On behalf of the ALOFT Investigators. Efficacy and tolerability of aliskiren added to optimized medical therapy in diabetic patients with heart failure. – *Eur. Heart J.*, **29**, 2008, (suppl 1), 255-503.
14. McMurray, J. J., J. Ostergren et K. Swedberg. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. – *Lancet*, **362**, 2003, 767-771.
15. Brenner, B. M., M. E. Cooper et D. de Zeeuw. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. – *N. Engl. J. Med.*, **345**, 2001, 861-869.
16. Solomon, S. D., D. Wang et P. Finn. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. – *Circulation*, **110**, 2004, 2180-2183.
17. Swales, J. D. et S. MacMahon. Blood pressure and the risks of cardiovascular disease. In: Swales JD, editor. *Textbook of Hypertension*. Blackwell Scientific Publication; 1994, 46-57.
18. Mancia, G., S. Laurent et E. Agabiti-Rosei. Reappraisal of European guidelines on hypertension managements: a European Society of Hypertension Task Force document. – *J. Hum. Hypertens.*, **27**, 2009, 2121-2158.
19. Messerli, F. H., G. Mancia et C. R. Conti. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? – *Ann. Intern. Med.*, **144**, 2006, 884-893.
20. Bangalore, S., F. H. Messerli et C. Wun. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. – *Am. J. Coll. Cardiol.*, **53**, 2009, A219.

## РОЛЯ НА ХИПЕРГЛИКЕМИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС STEMI

*С. Денчев, Ж. Чернева, Р. Иванова и М. Господинова*

*Клиника по кардиология, КВБ, МФ, МУ – София, УМБАЛ „Александровска” – София*

## THE ROLE OF HYPERGLYCAEMIA IN PATIENTS WITH STEMI

*S. Denchev, Z. Cherneva, R. Ivanova and M. Gospodinova*

*Department of Cardiology, University Hospital “Aleksandrovska” – Sofia*

### Резюме:

Продължава да се изследва ролята на хипергликемията за протичането и прогнозата при пациенти с остър миокарден инфаркт (ОМИ). Счита се, че показателите за хипергликемия, базирани на еднократни измервания, не са достатъчни, за да се направи такава оценка. Целта на изследването е да се определи зависимостта на протичането на миокарден инфаркт със ST-елевация от хипергликемията в острата фаза чрез разширени показатели за гликемия. При 150 пациенти със STEMI са определени показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия. Проведен е корелационен анализ между хипергликемичните индекси и стандартните клинични параметри – фракция на изтласкване (ФИ), маркери за миокардна некроза (максимални СРК, СРК-МВ, тропонин). Пациентите са проследени на шестия и дванадесетия месец. При пациенти със STEMI показателите за хронична и персистираща хипергликемия не корелират с левокамерната систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (максимални стойности на СРК, МВ, тропонин). За разлика от тях, гликемията на гладно е свързана с маркерите за миокардна некроза (СРК/СРК-МВ,  $p = 0,004/0,023$ ), а гликемията при хоспитализацията корелира с най-специфичния маркер за миокардна некроза (тропонин Т,  $p = 0,014$ ). Нито един от показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия не показва статистически значима връзка с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и преживяемост) в подгрупата със STEMI. В заключение можем да отбележим, че острата хипергликемия е свързана с по-голяма миокардна некроза при пациенти със STEMI. Разширените показатели за хипергликемия не допринасят за установяване на тази взаимовръзка. Остава недостатъчно изяснено дали тези показатели могат да бъдат използвани като независими прогностични маркери при пациенти със STEMI. За тази цел е необходимо продължително мониториране на вариабилността на гликемичните нива по време на болничния престой, което може да покаже по-голяма предиктивна стойност при едновременното установяване на реалната големина на миокардната некроза.

### Ключови думи:

хипергликемични показатели, роля, STEMI

### Адрес

### за кореспонденция:

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

### Summary:

The role of hyperglycaemia for the clinical outcome and prognosis in patients with acute myocardial infarction (AMI) is still being investigated. Single measurements of hyperglycaemia are assumed to be insufficient for such clinical evaluation. The aim of the study was to identify the relation of the clinical course of acute myocardial infarction with ST elevation with stress hyperglycaemia evaluated by complex hyperglycaemic indices. In 150 patients with STEMI indicators for acute, persistent and chronic hyperglycaemia were evaluated. A correlation analysis between indices for hyperglycaemia and standard parameters – ejection fraction (EF), markers for myocardial necrosis (maximum CPK, maximum CPK-MB and troponin) was performed. Patients were followed up at the sixth and at the twelfth month. In patients with STEMI chronic and persistent hyperglycaemia correlated neither to left ventricular systolic function, nor to the markers for myocardial necrosis (CPK, CPK-MB, troponin T). In contrast, fasting glycaemia was associated with the markers for myocardial necrosis (CPK/CPK-MB,  $p = 0.004/0.023$ ), and glycaemia at admission correlated to the most specific marker for myocardial necrosis (troponin T,  $p = 0.014$ ). None of the indicators for acute, persistent, and chronic hyperglycaemia correlated to in-hospital, six-month and one-year – clinical outcomes (frequency of rehospitalization and survival). In conclusion, acute hyperglycaemia was associated with larger myocardial necrosis. The complex

indicators for hyperglycaemia did not correspond to this correlation. It remains elusive whether these hyperglycaemia indicators can be used as independent prognostic markers in patients with STEMI. To clarify this, a continuous monitoring of the variability of glycaemic levels during hospital stay is needed, which could show a better predictive value, when determination of the precise size of the myocardial necrosis is simultaneously performed.

**Key words:** hyperglycaemia indicators, role, STEMI

**Address for correspondence:** Zheyne Vlaeva-Cherneva, Clinic of Cardiology, University Hospital "Aleksandrovska", 1 Georgi Sofiyski, St., 1431 Sofia, Bulgaria, tel.: 0889374028, e-mail: jenicherneva@yahoo.com

## ВЪВЕДЕНИЕ

Известно е, че при остър миокарден инфаркт (ОМИ) нарушенията в глюкозния метаболизъм и хипергликемия са чести явления [4]. Те могат да бъдат следствие от предхождащ захарен диабет и нарушен глюкозен толеранс, но хипергликемията може да бъде реактивна във връзка с активация на контраинсуларни фактори следствие на остро заболяване [2, 3]. През последните години се обръща внимание на ролята на променения глюкозен метаболизъм независимо от неговата причина за повишена честота на неблагоприятни явления и смъртност при пациенти с ОМИ [8, 9, 10, 17, 18].

**Целта** на нашето проучване е да се изследва зависимостта на протичането на миокарден инфаркт със ST-елевация от хипергликемията в острата фаза чрез стандартни и разширени показатели за гликемия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### Пациенти

#### 1. Клинико-демографски характеристики на пациентите със STEMI

В таблица 1 са представени клинико-демографските характеристики на пациенти със STEMI

Таблица 1. Клинико-демографски характеристики на пациентите със STEMI

Пол	47 (31,3%) жени 103 (68,7%) мъже
Възраст	62,8 (±12,7) 66,7 (±14,5) жени 61,05 (±11,4) мъже
Преживян МИ	10 (6,7%)
Придружаващо съдово заболяване	26 (17,3%)
Известен захарен диабет тип 2	29 (19,3%)
Дислипидемия	105 (70%)
Артериална хипертония	131 (87,3%)
Пушачи	70 (46,7%)

Сто и тридесет и осем (92%) пациенти са проследени на шестия месец и 120 (80%) – на първата година, като се документира и честотата на хоспитализациите по повод сърдечни заболявания (декомпенсирана сърдечна недостатъчност, нов ОКС, стабилна стенокардия – САП, реваскуларизация) и преживяемостта.

## Методи

### 1. Клинични методи

#### 1.1 Определяне на диагнозата ОМИ със ST-елевация

В изследваната група пациенти диагнозата остър коронарен синдром със ST-елевация е определена според препоръките на последните ръководства на Европейското дружество по кардиология (2012).

#### 1.2. Определяне на клинични показатели

##### ➤ Лewокамерна систолна функция и маркерите за миокардна некроза

Маркерите за миокардна некроза – СРК, МВ, тропонин, и фракцията на изтласкване (EF%) са изследвани при всички пациенти – 150 (100%), в Централната клинична лаборатория на УМБАЛ „Александровска“. Lewокамерната функция е оценена при приема чрез ехокардиография по Simpson метода или чрез вентрикулография при провеждане на първична коронарна ангиопластика, каквато е проведена при сто тридесет и трима (88,7%) от пациентите.

##### ➤ Хипергликемичните показатели

Съществуват две големи групи показатели за нивото на кръвната глюкоза. Първата от тях отразява моментно състояние на глюкозния метаболизъм чрез еднократно измерване – глюкоза при приемането и глюкоза на гладно, измерена 24 часа след хоспитализацията. Втората група показатели са комплексни – перси-

стираща хипергликемия (средна дневна глюкоза – AVG, времево-усреднена глюкоза – TAG, и хипергликемичен индекс – HGI) и хронична хипергликемия (HbA<sub>1c</sub> или изчислена средна глюкоза). Те показват динамиката в глюкозния метаболизъм и отразяват по-добре персистирането на хипергликемията [1, 5, 7].

## 2. Биохимични методи

За определяне на глюкозата е използван ензимен метод (хексокиназа – двустъпална ензимна реакция). Той се характеризира с висока точност и възпроизводимост. NycocardHbA<sub>1c</sub> е бърз тест, приложен за *in vitro* определяне на количеството на гликирания хемоглобин в кръвта. Изчислената средна глюкоза е определена с помощта на формула, въведена от проучването ADAG – (A1c-Derived AverageGlucoseStudy Group) –  $(28.7 \times \text{HbA}_{1c} - 46.7)/18 = \text{eAG}$ .

## 3. Статистически методи

Резултатите са представени като средни стойности ( $\pm$  стандартното отклонение). Приложен е непараметричен корелационен анализ (Spearmanrho). По метода на Kaplan-

Meier бяха построени кривите на преживяемост. Влиянието на показателите за хипергликемия върху преживяемостта беше оценена чрез Cox's регресия. Стойност на  $p < 0,05$  се приема за статистически значима. Статистическият анализ е проведен чрез SPSS версия 14.

## РЕЗУЛТАТИ

### 1. Връзка между показателите за остра, персистираща, хронична хипергликемия и клиничните параметри – левокамерна систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (CPK, CPK-MB, тропонин T), при пациенти със STEMI

Не се установи корелация на показателите за хронична (HbA<sub>1c</sub> и eAVG), персистираща и остра хипергликемия (средна, максимална, HGI, TAG) с левокамерната систолна функция (EF%). Гликемията на гладно е свързана с маркерите за миокардна некроза (CPK/CPK-MB –  $p = 0,004/0,023$ ). Гликемията при хоспитализацията корелира с най-специфичния маркер за миокардна некроза (тропонин T –  $p = 0,014$ ) (табл. 2).

Таблица 2. Връзка между показателите за остра, персистираща, хронична хипергликемия и клиничните параметри – левокамерна систолна функция (EF%) и маркерите за миокардна некроза (CPK, CPK-MB, тропонин T), в подгрупата със STEMI

Показатели за хипергликемия		EF %	CPK	Max. CPK-MB	Troponin T
Остра хипергликемия	Гликемия при хоспитализацията	$p = 0,445$	$p = 0,311$	$p = 0,413$	$p = 0,014$ $r = 0,202$
	Гликемия на гладно	$p = 0,403$	$p = 0,004$ $r = 0,269$	$p = 0,023$ $r = 0,213$	$p = 0,844$
Персистираща хипергликемия	Средна гликемия	$p = 0,838$	$p = 0,909$	$p = 0,511$	$p = 0,375$
	Максимална гликемия	$p = 0,896$	$p = 0,974$	$p = 0,087$	$p = 0,781$
	HGI	$p = 0,843$	$p = 0,824$	$p = 0,530$	$p = 0,249$
	TAG	$p = 0,620$	$p = 0,683$	$p = 0,408$	$p = 0,179$
Хронична хипергликемия	HbA <sub>1c</sub>	$p = 0,645$	$p = 0,966$	$p = 0,613$	$p = 0,778$
	eAG	$p = 0,653$	$p = 0,965$	$p = 0,617$	$p = 0,783$

## 2. Връзка между показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност) при пациенти със STEMI

Седем от 150 (4,7%) пациенти с остър миокарден инфаркт със ST-елевация са починали по време на болничния престой. Сто тридесет и осем (92%) пациенти са проследени на шестия месец. Девет от тях (6,5%) са починали през периода от изписването до 6-ия месец и шестдесет (43,5%) са рехоспитализирани. Сто

и двадесет (80%) от пациентите са проследени в края на първата година – 3-ма от тях (2,5%) са починали и 30 (25%) са рехоспитализирани. Никой от показателите за хипергликемия не показва статистически значима връзка с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и преживяемост) в подгрупата със STEMI (табл. 3).

Не е установена статистически значима разлика по отношение на средните стойности на хипергликемията при постъпването и гликемията на гладно между починалите в болницата и живите пациенти със STEMI (табл. 4).

Таблица 3. Връзка между показателите за остра, персистираща и хронична хипергликемия с вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза (честота на рехоспитализация и смъртност) при пациенти със STEMI

Показатели за хипергликемия		Вътреболнична смъртност 7/150 (4,7%)	6-месечна смъртност 9/138 (6,5%)	1-годишна смъртност 3/120 (2,5%)	6-месечна рехоспитализация 60/138 (43,5%)	1-годишна рехоспитализация 30/120 (25%)
Остра хипергликемия	Гликемия при приема	p = 0,427	p = 0,730	p = 0,540	p = 0,449	p = 0,096
	Гликемия на гладно	p = 0,549	p = 0,130	p = 0,520	p = 0,496	p = 0,250
Персистираща хипергликемия	Средна гликемия	p = 0,564	p = 0,643	p = 0,388	p = 0,500	p = 0,104
	Максимална гликемия	p = 0,709	p = 0,489	p = 0,251	p = 0,899	p = 0,144
	HGI	p = 0,512	p = 0,379	p = 0,372	p = 0,888	p = 0,055
	TAG	p = 0,390	p = 0,325	p = 0,443	p = 0,501	p = 0,135
Хронична хипергликемия	HbA1c	p = 0,499	p = 0,785	p = 0,585	p = 0,260	p = 0,644
	eAVG	p = 0,501	p = 0,778	p = 0,600	p = 0,250	p = 0,639

Таблица 4. Разлика по отношение на средните стойности на гликемията при постъпването и гликемията на гладно между починалите в болницата и живите пациенти със STEMI

Пациенти със STEMI n = 150	Починали в болницата n = 7	Живи n = 143
Гликемия при постъпването	9,3857 ± 3,44936	8,8140 ± 4,33769
Гликемия на гладно	8,267 ± 0,8083 <b>p = 0,656</b>	7,78 ± 3,7192 <b>p = 0,114</b>

### Обсъждане

Добре е известно, че пациентите със захарен диабет имат не само по-голяма честота на остър миокарден инфаркт (ОМИ), но и протичането на острия коронарен синдром е по-неблагоприятно. През последните години се натрупват данни, че острата хипергликемия, независимо дали е във връзка със захарен диабет (ЗД), или не, е свързана с влошена прогноза при ОМИ [2, 3, 17, 18]. Тя има комплексни въздействия както

върху хомеостазата и коагулацията, така и върху съдовата функция. Съществуват данни, че острата хипергликемия е свързана с влошена левокамерна функция [8] и по-голям инфаркт, вследствие и на по-голяма честота на no-reflow феномен [9]. От друга страна, в терапевтични проучвания [14, 15, 21] се показва ползата от понижаването на кръвната захар в стойности под 12 mmol/l [13]. Ние подходихме с използване на комплексни показатели за оценка на хипергликемията в острата фаза на миокард-

ния инфаркт. Стойностите на гликемията при приема, гликемията на гладно и максималната глюкоза са определени с единично измерване. Те са моментни показатели и не са информативни за трайността на хипергликемията, както и за епизодите на хипогликемия. Средната гликемия е определена като средната аритметична от всички измервания. Времевоусреднената глюкоза (TAG) спомага да се избегне неравния времеви интервал между отделните измервания. Тя отразява средната гликемия за всяко денонощие от болничния престой. TAG представя както хипергликемията, така и хипогликемията, като според най-новите проучвания последната е с по-неблагоприятно прогностично значение. Хипергликемичният индекс (HGI) показва стойности само над 108 mg/dL (6.0 mmol/L). Той се определя като площта между глюкозната кривата и референтната стойност (108 mg/dL – 6.0 mmol/L) разделена на продължителността на болничния престой. HGI е най-подходящият индикатор за персистираща хипергликемия, защото не отразява хипогликемичните епизоди. Колкото по-нисък е индексът и колкото по-близо е до нулата, толкова по-краткотрайна е хипергликемията и обратно. За разлика от HGI, TAG включва и стойности под 6.1 mmol/l. Хипогликемичните епизоди допълнително намаляват стойностите на TAG. Това дава фалшиво нормални стойности на гликемията, когато в действителност е налице хипергликемия. Нито един от показателите не е информативен за варибилността на плазмените глюкозни нива, която може да стане таргет за глюкозен контрол [1, 5, 10, 22]. В проучването the A1C-Derived Average Glucose Study (ADAG) е определен допълнително още един параметър за хронична хипергликемия – изчислена средна глюкоза (eAG). Тя се измерва в същите мерни единици (mmol/l) както гликемията при всекидневното мониториране. Създадена е поради въвеждането на масспектрометрията като нов международен метод за определяне на HbA<sub>1c</sub>. Чрез него са измервани по-ниски стойности – 1.5-2% в сравнение с използваните до момента. За да се избегне това несъответствие, е въведено математическо уравнение между A1C и eAGs. Формулата е  $28.7 \times \text{HbA}_{1c} - 46.7 = \text{eAG}$  (mmol/l).

Получените от нас резултати показват асоциация между показателите за остра хипергликемия (гликемия на гладно и при приемането) и показателите за миокардна некроза, като потвърждават съществуващите данни. Липсва корелация обаче на показателите за остра хипергликемия с левокамерната систолна функция и клиничния изход (вътреболничната, шестмесечната и едногодишната прогноза). Едно възможно обяснение е, че не сме оценявали реалната големина на инфаркта, изчислена чрез масата на СРК, а е взета като показател само регистрираната максимална стойност при пролежаването. Това, заедно с не толкова големия брой на пациентите, проследени до 1 година, не позволява отчитането със сигурност на истинския ефект на реалната големина на миокардната некроза върху смъртността и нейната потенциалната връзка с острата хипергликемия.

Разширените показатели за оценка на хипергликемията, както и тези, оценяващи предхождащото състояние на глюкозния метаболизъм, не допринасят за установяване на такава връзка. Данните ни показват липса на корелация между показателите за персистираща хипергликемия и големината на инфаркта, фракцията на изтласкване и клиничния изход. Резултатите ни се различават от някои проучвания, според които персистиращата хипергликемия (хипергликемия, която се задържа в рамките на първите 24 часа след хоспитализацията) е по-важна за прогнозата в сравнение с повишената кръвна захар при приема и гликемията на гладно [6, 19, 20]. Последни данни обаче показват, че продължителното мониториране на нивата на кръвната захар по време на болничния престой е с по-голяма предиктивна стойност в сравнение с единично измерената стойност на кръвната захар. В този смисъл HGI и TAG не отразяват най-точно гликемията за прогностична оценка. Нито един от изследваните показатели за персистираща хипергликемия (HGI или TAG) не се оказва информативен за варибилността на плазмените глюкозни нива [11, 12].

Състоянието на хроничната хипергликемия (HbA<sub>1c</sub> и eAVG) не корелира с големината на инфаркта, фракцията на изтласкване и няма про-

гностично значение за краткосрочната и дългосрочната преживяемост. Нашите данни в това отношение съответстват на тези от последните проучвания. Те сочат, че нивата на HbA<sub>1c</sub>, измерени към момента на хоспитализация за ОКС, не могат да служат като прогностични маркери за краткосрочна (30-дневна) или дългосрочна (6-12-месечна) преживяемост. Това потвърждава, че показателите за хронична хипергликемия са предимно маркери, по които може да се прогнозира микро- и макросъдови усложнения [16].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острата хипергликемия е свързана с по-голяма миокардна некроза при пациенти със STEMI. Разширените показатели за хипергликемия не допринасят за установяване на тази взаимовръзка. Остава недостатъчно изяснено дали тези показатели могат да бъдат използвани като независими прогностични маркери при пациенти със STEMI. За целта е необходимо продължително мониториране на вариабилността на гликемичните нива по време на болничния престой, което може да покаже по-голяма предиктивна стойност при едновременно установяване на реалната големина на миокардната некроза.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

### Библиография:

1. Badawi, O. et al. Evaluation of glycemic control metrics for intensive care unit populations. – Am. J. Med. Quality, **20**, 2009, 1-10.
2. Capes, S. et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. – Lancet, **355**, 2000, 773-778.
3. Ceriello, A. Acute hyperglycaemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction – Eur. Heart J., **26**, 2005, 328-331.
4. Deedwania, P. et al. Statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. – Circulation, **117**, 2008, 1610-1619.
5. Goldberg, P. et al. "Glucometrics": assessing the quality of inpatient glucose management. – Diabetes Technol. Ther., **8**, 2006, 560-569.
6. 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.
7. Iain, M., et al. The metrics of glycaemic control in critical care. – Int. Care Med., **37**, 2011, 435-443.
8. Ischihara, M. et al. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? – Eur. Heart J., **27**, 2006, 2413-2491.
9. Iwakura, K. et al. Association Between Hyperglycemia and the No-Reflow Phenomenon in Patients with Acute Myocardial Infarction. – J. Am. Coll. Cardiol., **41**, 2003, 1-7.
10. Hermanides, J. et al. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. – Crit. Care Med., **38**, 2010, № 3.
11. James, S. Understanding glycemic control in the critically ill: three domains are better than one. – Inten. Care Med., **37**, 2011, 382-384.
12. Kosiborod, M. et al. Glucometrics in Patients Hospitalized with Acute Myocardial Infarction Defining the Optimal Outcomes-Based Measure of Risk. – Circulation, **117**, 2008, 1018-102752.
13. Malmberg, K. et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. – Circulation, **99**, 1999, 2626-2632.
14. Malmberg, K. et al. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction. – Eur. Heart J., **17**, 1996, 1337-1344.
15. Malmberg, K. et al. Randomized trial of insulin glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. – J. Am. Coll. Cardiol., **26**, 1995, 57-65.
16. Monnier, L. et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. – JAMA, **295**, 2006, 1681-1687.
17. Montiero, S. et al. Glycemia at admission: the metabolic echocardiography in acute coronary syndrome patients. – Eur. Soc. Cardiol. Prevention and Rehabilitation, **16**, 2009, 164-168.
18. Sarwar, N. et al. Diabetes Mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. – The Emerging Risk Factor Collaboration. Lancet, **375**, 2010, № 9733, 2215-2222.
19. Suleiman, M. et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. – Circulation, **111**, 2005, 754-760.
20. Svensson, A. et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. – Eur. Heart J., **26**, 2005, 1255-1261.
21. Van den Berghe, G. et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. – N. Engl. J. Med., **345**, 2001, 1359-1367.
22. Vogelzang, M. et al. Hyperglycaemic index as a tool to assess glucose control: a retrospective study. – Critical Care, **8**, 2004, № 3, 122-127.

## РЕТРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ И РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА ПОСТОПЕРАТИВНОТО ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ СЛЕД КОРЕМНА ХИРУРГИЯ

*Л. Демиревска и И. Даскалов*

*Клиника по кардиология, Военномедицинска академия – София*

## RETROSPECTIVE STUDY OF PREDICTORS AND INCIDENCE OF POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION AFTER ABDOMINAL SURGERY

*L. Demirevska and I. Daskalov*

*Clinic of Cardiology, Military Medical Academy – Sofia*

**Резюме:** Постоперативното предсърдно мъждане (ПОПМ) е едно от честите ритъмни нарушения след хирургично лечение. Целта на изследването беше да се установят честотата и рисковите фактори за ПОПМ след коремна хирургия. Извършено бе ретроспективно проучване върху 387 пациенти, подложени на коремни операции под обща анестезия в Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология към Военномедицинска академия – София, през периода от януари до юни 2012 г. Използвани са данни от листа и историята на заболяването. ПОПМ се открива при 11 от 387 пациенти (2.8%). Честотата на ПОПМ е по-висока при големите комбинирани отворени операции върху жлъчно-чернодробната система и червата (16.7%), отколкото при отворени операции върху жлъчно-чернодробно-панкреатичната система (4.7%) Честотата му след отворените колектомии е по-ниска (2.7%). ПОПМ не се открива при лапароскопски операции и херниотомии. След множествения регресионен стъпков анализ независими предиктори за ПОПМ са възрастта ( $p = 0.0004$ ), анамнезата за предсърдно мъждане ( $p < 0.0001$ ), левкоцитозата ( $p = 0.0005$ ), повишеният креатинин ( $p = 0.0001$ ) и типът на оперативната интервенция ( $p = 0.02$ ). В заключение можем да отбележим, че ПОПМ след коремна хирургия се асоциира с повишена възраст, анамнеза за предсърдно мъждане, левкоцитоза, бъбречна недостатъчност и отворен тип на хирургичната интервенция.

**Ключови думи:** коремна хирургия, постоперативно предсърдно мъждане.

**Адрес**

**за кореспонденция:** Д-р Лилия Демиревска, Клиника по кардиология, Военномедицинска академия, ул. „Св. Г. Софийски“ № 3, 1606 София

**Summary:** Postoperative atrial fibrillation (POAF) is one of the most common arrhythmias after surgery. The aim of this study was to investigate the incidence and risk factors for POAF in patients after abdominal surgery. We reviewed retrospectively the medical records of 387 patients who underwent abdominal surgeries under general anesthesia at the Department of Hepatopancreatic Surgery and Transplantology at Military Medical Academy-Sofia between January 2012 and June 2012. Among all 387 enrolled patients, eleven patients (2.8%) developed PAF. The incidence of PAF was higher after combined open hepatobiliary or colon surgery (16.7%) than after open hepatobiliary or pancreatic surgery (4.7%). The incidence of PAF after open colectomy was low (2.7%). There were no registered cases of PAF after herniotomy and laparoscopic surgery. On multiple logistic regression analysis, independent predictors of PAF were: age ( $p = 0.0004$ ), prior history of atrial fibrillation ( $p < 0.0001$ ), increased white blood cell (WBC) count ( $p = 0.0005$ ), elevated creatinine ( $p = 0.0001$ ), and type of surgery ( $p = 0.02$ ). In conclusion, postoperative atrial fibrillation after abdominal surgery is associated with older age, prior history of atrial fibrillation, elevated WBC count, renal failure and open surgery.

**Key words** abdominal surgery, postoperative atrial fibrillation

**Address**

**for correspondence:** Dr. Liliya Demirevska, Clinic of Cardiology, Military Medical Academy, 3, Sv. G. Sofiiski St., 1606 Sofia

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честата аритмия в клиничната практика. Установената честота на ПМ в България е 3.14% [1]. Постоперативното предсърдно мъждене (ПОПМ) е често усложнение при извършването на оперативни интервенции и е свързано с повишена смъртност и по-дълъг болничен престой. Честотата му е най-висока след сърдечна хирургия – от 10 до 60%, и гръдна хирургия – между 9 и 29% [12]. При некардиоторакалната хирургия тя варира в широки граници в зависимост от големината на оперативната интервенция и степента на постоперативното сърдечно мониториране. В проучванията, при които са включени нискорискови хирургии, докладваната честота е 0,37%. При високорисковите оперативни интервенции е между 4 и 20% [16]. Рисковите фактори, профилактиката и поведението при ПОПМ са добре проучени след сърдечна и гръдна хирургия. Данните за това нарушение след коремна хирургия са малко. Някои изследователи смятат, че несъдовата коремна хирургия е независим рисков фактор за ПОПМ [6, 16].

Механизмите и рисковите фактори за възникване на ПОПМ не са напълно изяснени. При кардиоторакалната хирургия значение имат директната хирургична травма върху сърцето и предшестващата сърдечна патология [12]. При коремната хирургия те явно не са водещи фактори. Вероятно се касае за взаимодействие между предоперативни и периоперативни фактори. Периоперативните рискови фактори се дължат на оперативната интервенция. Предоперативните са свързани с подлежащ електрофизиологичен субстрат за ПМ в предсърдията при структурна сърдечна болест и стареенето на сърцето. В основата на този субстрат стои ремоделирането на предсърдията. Водеща роля от периоперативните рискови фактори има активацията на симпатikusовата нервна система в отговор на хирургичната интервенция, при загуба на обем, анемия, фебрилитет, болка и възпаление. Възрастта и левопредсърдната фиброза могат да доведат до структурно ремоделиране, а възпалението и други периоперативни фактори до електрическо ремоделиране [9, 18].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведе се ретроспективно проучване върху 387 последователни пациенти, на които е извършена оперативна интервенция под обща анестезия в Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология към Военномедицинска академия – София, през периода от януари до юни 2012 г. Целите на проучването бяха да се установи честотата на ПОПМ след коремни хирургични интервенции и рисковите фактори за развитието му с оглед разработването на превантивни стратегии. ПОПМ е определено като новопоявило се ПМ след хирургичното лечение и по време на хоспитализацията. Използвана е информацията от листа и историята на заболяването, която включва електрокардиограми (ЕКГ), витални показатели, лабораторни изследвания, консултации от кардиолози предоперативно и по време на престоя, записи от звената за интензивно лечение. Проследени са наличието на хронична сърдечна недостатъчност (ХСН), хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), клапни сърдечни заболявания, мозъчносъдова болест, анамнестични данни за ПМ в миналото. От лабораторните показатели са отчетени нивата на хемоглобин, левкоцити, кръвна захар, креатинин и калий. При 147 пациенти са изследвани и нивата на С-реактивен протеин (CRP). Проследен е и ефектът на медикаментозна терапия с бета-блокери, АСЕ инхибитори, ангиотензин рецепторни блокери, калциеви антагонисти, антиаритмици, която пациентите са провеждали в предоперативния и периоперативния период.

Статистическият анализ е извършен чрез SPSS-13 за Windows. За статистическо сравнение на вариабилните е използван  $\chi^2$ -тест за категорийните променливи и t-тест на Стюdent за количествените променливи. За установяване на зависимостите между рисковите фактори за развитие на ПОПМ е използван множествен регресионен стъпков анализ. Като статистически сигнификантно е прието  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

Проследените пациенти са от 18- до 89-годишна възраст и са в синусов ритъм преди

оперативната интервенция. Изследвани са фактори, за които има теоретични съображения, че може да са свързани с ПОПМ. От включените пациенти 208 са жени (53.7%) и 170 са мъже (46.3%). 235 (60.7%) са с артериална хипертония (АХ), 43 (11.1%) са със захарен диабет (ЗД), 56 (14.5%) са с исхемична болест на сърцето (ИБС), включваща преживян миокарден инфаркт, стабилна ангина пекторис, имплантиране на интракоронарни стентове, извършена операция за поставяне на аортокоронарен байпас. Демографските, клиничните и лабораторните характеристики на включените пациенти са представени на табл. 1.

Извършените хирургични интервенции са разделени в няколко типа – лапароскопски операции на жлъчно-чернодробната система, отворена жлъчно-чернодробно-панкреатична хирургия, отворени операции на дебелото чер-

во, херниотомии и големи отворени операции едновременно върху жлъчно-чернодробната система и червата. Клиничните характеристики на пациентите в отделните групи са подобни. Отчетена е честотата на ПОПМ при всеки един от проследените видове хирургично лечение (табл. 2). Общата честота на ПОПМ е 2.8%. В групите, подложени на лапароскопска хирургия и херниотомии, не е регистрирано ПОПМ. В групите с отворени коремни операции честотата се движи от 2.7% при хемиколектомиите, 4.7% за отворените жлъчно-чернодробни операции до 16.7% при големите операции, включващи комбинация от жлъчно-чернодробна хирургия и хемиколектомия. ПОПМ се открива по-често при по-големите хирургични интервенции. Типът на оперативната интервенция се явява независим рисков фактор за ПОПМ при множествения регресионен стъпков анализ ( $p = 0.02$ ).

Таблица 1. Сравнение между вариабилните в групите на ПОПМ и без ПОПМ

Вариабилни	Пациенти без ПОПМ (n = 376)	Пациенти с ПОПМ (n = 11)	p
Пол мъжки (%)	45.2	36.4	0.873
Средна възраст (години)	65 ± 8	70 ± 6	0,006
Захарен диабет (%)	10.9	27.3	0.939
ИБС (%)	14.4	18.2	0.760
МСБ (%)	4.3	18.2	0.654
ХОББ (%)	5.1	9.1	0.034
Анамнеза за предсърдно мъждене (%)	2.7	45.5	0.176
Артериална хипертония (%)	59.8	90.9	0.101
ХСН (%)	3.7	18.2	0.415
Анемия (Hb < 120 g/l за жени, < 130 g/l за мъже)(%)	50.8	90.9	0.032
Левкоцитоза (WBC > 10,5 G/l ) (%)	31.6	81.8	0.007
Хипокалиемия (калий < 3.5 mmol/l) (%)	9.6	27.3	0.985
Бъбречна недостатъчност (креатинин > 130 μmol/l) (%)	6.6	36.4	0.358
Анамнеза за клапни пороци (%)	5	18	0.227

ИБС = исхемична болест на сърцето; МСБ = мозъчносъдова болест; ХОББ = хронична обструктивна белодробна болест; ХСН = хронична сърдечна недостатъчност; Hb = хемоглобин; WBC = левкоцити

Таблица 2. Инциденти от ПОПМ съобразно типа на хирургичната интервенция

Тип на оперативната интервенция	Брой проследени пациенти	Инциденти от ПОПМ (%)
Лапароскопска жлъчно-чернодробно-панкреатична хирургия	125	0
Отворена жлъчно-чернодробно-панкреатична хирургия	90	4.7
Отворени операции върху чревния тракт	113	2.7
Херниотомии	31	0
Големи отворени операции върху жлъчно-чернодробната система и червата	28	16.7

По време на хоспитализацията новопоявило се предсърдно мъждане се открива при 11 пациенти (2.8%). Тези лица са по-възрастни. При възраст над 60 год. честотата на ПОПМ при отворени коремни операции достига 9.3%. Всички инциденти се наблюдават при отворени коремни операции. По-често се установяват при наличие на анамнеза за ПМ ( $p < 0.0001$ ), анемия ( $p = 0.004$ ), левкоцитоза ( $p < 0.0001$ ), ниски нива на калий ( $p < 0.0001$ ) и хемоглобин ( $p = 0.005$ ), повишен креатинин ( $p < 0.0001$ ) и повишен CRP ( $p = 0.03$ ). Не се намира сигнификантна връзка между ПОПМ и наличието на захарен диабет, мозъчносъдова болест, ИБС, ХОББ. Полът също няма значение.

При множествения регресионен стъпков анализ обаче независими предиктори за развитието на ПОПМ в коремната хирургия се оказват възрастта, анамнезата за предсърдно мъждане, повишеният креатинин, левкоцитозата и типът на оперативната интервенция (табл. 3).

**Таблица 3. Независими рискови фактори съобразно множествения регресионен стъпков анализ**

Независими рискови фактори за ПОПМ	Coefficient	Std. Error	t	P
Възраст	0,001858	0,0005217	3,561	0,0004
Анамнеза за ПМ	0,3172	0,03958	8,013	< 0,0001
Левкоцитоза	0,05495	0,01555	3,534	0,0005
Повишен креатинин	0,1316	0,03304	3,984	0,0001
Тип на оперативната интервенция	0,01529	0,006311	2,423	0,02

ПОПМ се открива средно на втори постоперативен ден, най-рано в деня на оперативната интервенция и най-късно на 5-и постоперативен ден. При 10 пациенти е извършена конверсия в синусов ритъм по време на хоспитализацията. При един пациент ритъмът не е възстановен. След възстановяването на синусов ритъм при четирима е имало рецидиви на ПМ в следващите постоперативни дни. При четирима е имало анамнеза за предсърдно мъждане в миналото, като двама от тях са провеждали антиаритмична профилактика и на фона на тази терапия са получили пристъп на ПМ. Регуларизацията е осъществена с венозен бета-блокатор при трима, но поради рецидив е

използван и венозен амиодарон. Един пациент е възстановил спонтанно синусов ритъм. При останалите е приложен венозен амиодарон. При 4-ма пациенти е имало съпътстваща пневмония като постоперативно усложнение. При 5-ма са били налице други постоперативни усложнения, като постоперативни кръвоизливи и възпалителни усложнения, поради които се е наложило извършването на реоперации.

Възможно е честотата на ПОПМ при коремните операции да не е доценена поради липсата на симптоматика и проследяване с ЕКГ по време на болничния престой. Продължително сърдечно мониториране е извършено само при престоя на пациентите в интензивните звена. Пациентите, подложени на лапароскопска хирургия, са с кратък болничен престой, т.е. около 2-3 дни, и не са били проследявани след изписването. Това означава, че част от случаите на ПОПМ може да са били пропуснати.

### Обсъждане

Честотата на ПОПМ при коремната хирургия не е толкова висока, колкото е след кардиоторакалната хирургия, но е повишена спрямо общата популация. Установената честота на ПОПМ след отворена коремна хирургия в това проучване е подобна на тази при други подобни изследвания – около 4% [12, 13].

Типът на хирургичната интервенция се явява като независим рисков фактор за ПОПМ. При нискорисковите операции, като лапароскопските операции и херниотомите, не се установяват пристъпи на ПМ. Изглежда отворените операции върху жлъчно-чернодробно-панкреатичната система са с по-висок риск (4.7%), отколкото операциите върху дебелото черво (2.7%). По-големите операции са с по-висок риск.

Предполага се, че в основата на патогенезата на ПОПМ стои активацията на симпатиковата нервна система и възпалението. Повишеният вагусов тонус също може да създаде условия за възникването му [3]. Разликите в честотата при различните типове хирургични интервенции, вероятно се дължат на различната степен на симпатикова стимулация. При лапароскопските операции и херниотомите

ите оперативният стрес е по-малък, съответно катехоламинната и вагусовата активност са по-ниски. Това може да е причина за липсата на инциденти от ПОПМ при тях. Други автори също отбелязват, че лапароскопската хирургия се асоциира с нисък риск за ПОПМ [10,13]. Колкото по-голяма по обем е оперативната интервенция, толкова по-изразена е симпатиковата активация. Затова и отворените коремни операции носят по-висок риск от развитие на ПОПМ в сравнение с лапароскопските. При отворените операции върху жлъчно-чернодробната система вероятно значение има и известно механично въздействие върху сърцето, поради близостта на оперативното поле до диафрагмата и сърцето.

Възпалението е специфичен фактор в патогенезата на ПОПМ. Степента на възпаление при всеки тип хирургия е пропорционална на големината на оперативната интервенция [16]. При предишни проучвания е изследвана връзката между серумните нива на CRP, левкоцитния брой и склонността към предсърдни аритмии. Установява се, че при наличие на постоперативни възпалителни усложнения както на мястото на оперативната интервенция, така и при възпаление на долния респираторен тракт и септични състояния, има повишен риск от ПОПМ [2, 5, 16]. Проучване при непостоперативно ПМ установява връзка между повишените нива на CRP и склонността към ПМ [7]. Ние установяваме връзка между степента на възпалителния отговор, изразен чрез увеличаване брой на левкоцитите, и ПОПМ ( $p = 0.0005$ ). Не установяваме връзка обаче с повишаването на CRP. В проведеното от нас проучване при 9 от 11 пациенти са налице подобни усложнения. Най-често ПОПМ се открива през първите 4 дни след хирургичното лечение с пик на 2-рия ден, когато е и периодът на максимален възпалителен отговор.

По-големите операции са свързани с по-голяма кръвозагуба. Голяма част от пациентите, които са подложени на големи хирургични интервенции, имат изходно понижено хемоглобин поради хронично кървене в предоперативния период. Вероятно адаптацията на организма при хронично кървене е причина анемията да не достига сигнификантност като рисков фактор за ПОПМ при множествения регресионен анализ.

Бъбречната недостатъчност се явява независим рисков фактор за ПОПМ ( $p = 0.0001$ ). Вероятно значение тук има наличието на съпровождащите бъбречната недостатъчност възпаление, метаболитна ацидоза, оксидативен стрес, които могат да съдействат за създаването на електрофизиологичен субстрат за ПОПМ.

При други проучвания 23% от пациентите с пристъпи на надкамерни тахикардии след несърдечна хирургия са имали метаболитни и електролитни нарушения като метаболитната ацидоза, хипогликемия и йонни нарушения [14, 15]. Има съобщения, че периперативната хипергликемия също е свързана с ПОПМ [13]. Ние обаче не установихме сигнификантна връзка на ПОПМ с хипогликемия, хипергликемия и хипокалиеми.

В патогенезата на ПОПМ участва и наличието на предхождащ структурен субстрат за ПМ в предсърдията. С възрастта се развива фиброза, промени в екстрацелуларния матрикс на предсърдията и се забавя проводимостта. Увеличават се и съпътстващите заболявания. Предсърдията стават вулнерабилни за развитие на ПМ [11]. Това са и причините възрастта да се явява независим рисков фактор за ПОПМ ( $p = 0.0004$ ). Връзката с възрастта е установена и в други проучвания [8, 12, 13]. С нарастването на възрастта рискът за изява на ПМ и съответно ПОПМ се увеличава. От проследените пациенти по-голяма част от инцидентите се наблюдават при възраст над 60 години. В това проучване малка част от пациентите са изследвани с ехокардиография, поради което не могат да се направят изводи за промените в предсърдията и наличието на състояния, като левокамерна хипертрофия, сърдечни пороци, систолна и диастолна дисфункция, които могат да доведат до развитието на субстрат за ПМ. Част от пациентите с ПОПМ са имали пристъп на ПМ през предходните 5 години. Това означава, че вече са имали субстрат за ПМ по време на операцията. Така анамнезата за ПМ става рисков фактор за ПОПМ ( $p < 0.0001$ ). Други проучвани възможни рискови фактори, които биха могли да доведат до развитие на субстрат за ПОПМ, са сърдечната недостатъчност, артериалната хипертония (АХ), хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ), захарният диабет, исхемичната болест на сърцето

(ИБС). При множествения регресионен анализ обаче тяхното значение като рискови фактори не достига сигнификантност.

В това изследване не установихме сигнификантна връзка между пола и ПОПМ. Има проучвания, в които е установена асоциация с мъжкия пол. При тях броят на включените жени обикновено е по-нисък [5,12].

Опитахме се да оценим ефекта на отделните класове антихипертензивни и антиисхемични медикаменти върху инцидентите от ПОПМ. Блокирането на симпатикусовата активация чрез бета-блокери би трябвало да понижи инцидентите от ПОПМ [4, 14, 17]. На практика при коремната хирургия обаче чревният пасаж е нарушен. Нарушена е и резорбцията при перорален прием на медикаментите, в това число и на бета-блокерите, което прави трудно ефективното им използване за превенция на инцидентите от ПОПМ. Възстановяването на синусов ритъм при част от пациентите е извършено с венозни бета-блокери, но поради рецидиви се е наложило използването и на антиаритмик. Част от пациентите в проучването са били на антиаритмична терапия преди оперативната интервенция и на този фон е настъпил рецидив на ПОПМ. Това подсказва мултифакторната генеза на нарушението.

Ограниченията при това проучване са свързани с ретроспективния му характер. Не са правени серийни ЕКГ по време на престоя, поради което част от инцидентите от ПОПМ може да са пропуснати. Не е ясна подлежащата структурна патология на сърцето, която би могла да създаде субстрат за ПМ, защото не са правени ехокардиографии. Няма документация за проследяването на болните след изписването. Необходимо е провеждането на следващи проучвания, които биха могли да хвърлят светлина върху този проблем, за да могат да се изработят стратегии за профилактика.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, като независими рискови фактори за ПОПМ след коремна хирургия в това проучване се идентифицират напредналата възраст, анамнезата за предсърдно мъждене, левкоцитозата, бъбречната недостатъчност и типът на оперативната интервенция.

При лапароскопските операции и херниотомите не се наблюдават пристъпи на ПОПМ. Отворените коремни операции са с по-висок риск. Честотата на ПОПМ е по-висока при отворените операции на жлъчно-чернодробно-панкреатичната система в сравнение с отворените операции върху чревния тракт и се увеличава с големината на оперативната интервенция.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

### Библиография:

1. Даскалов, Т., М. Паникян. Национален ретроспективен многоцентров епидемиологичен регистър на честотата на предсърдното мъждене. – Бълг. кардиол., **16**, 2010, № 1, 42-49.
2. Anselmi, A. et al. Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation? – Ann. Thorac. Surg., **88**, 2009, 326-33.
3. Brathwaite, D. et C. Weissman. The New Onset of Atrial Arrhythmias Following Major Noncardiothoracic Surgery Is Associated With Increased Mortality, Chest, **114**, 1998, 462-468.
4. Camm, A. J. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. – Europace, **12**, 2010, 1360-420.
5. Chelazzi, C., G. Villa et A. R. De Gaudio. Postoperative Atrial Fibrillation. ISRN Cardiology, 2011, Article ID 203179, 10.
6. Christians, K. K. et al. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiothoracic surgical patients. – Am. J. Surg., **182**, 2001, № 6, 713-5.
7. Chung, M. K. et al. C-Reactive Protein Elevation in Patients With Atrial Arrhythmias. Inflammatory Mechanisms and Persistence of Atrial Fibrillation. – Circulation, **104**, 2001, 2886-2891.
8. Guzzetti, S., G. Costantino et C. Fundarò. Systemic Inflammation, Atrial Fibrillation, and Cancer. – Circulation, **104**, 2001, 2886-2891
9. Hague C. W. Jr. et al. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. – Chest, **128**, 2005, supplement № 2, 9S-16S.
10. Kirchhof, P. et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options – a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETWORK/European Heart Rhythm Association consensus conference. – Europace, **14**, 2012, № 1, 8-27.
11. Maesen, B. et al. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. – Europace, **14**, 2012, № 2, 159-174.
12. Sir, C. W. et al. Prevalence and predictors of new-onset atrial fibrillation after elective surgery for colorectal cancer. – Pacing Clin. Electrophysiol., **28**, Suppl 1, 2005, S120-3.
13. Sohn, G. H. et al. The Incidence and Predictors of Postoperative Atrial Fibrillation After Noncardiothoracic Surgery. – Korean Circ. J., **39**, 2009, № 3, 100-104.
14. Turaga, K. K. et al. Does laparoscopic surgery decrease the risk of atrial fibrillation after foregut surgery? – Surgical Endoscopy, **23**, Issue 1, 2009, 204-208.
15. Walsh, S. R. et al. "Postoperative arrhythmias in colorectal surgical patients: incidence and clinical correlates". – Colorectal Disease, **8**, 2006, № 3, 212-216.
16. Walsh, S. R. et al. Postoperative Arrhythmias in General Surgical Patients. – Ann. R. Coll Surg. Engl., **89**, 2007, № 2, 91-95.
17. Workman, A.J. et al. Chronic beta-adrenoceptor blockade and human atrial cell electrophysiology: evidence of pharmacological remodelling. – Cardiovasc. Res., **58**, 2003, 518-525.
18. Shingu, Y. et al. Postoperative atrial fibrillation: mechanism, prevention, and future perspective. – Surgery Today, **42**, Issue 9, 2012, 819-824

## СРАВНЕНИЕ НА РАННАТА ПОСТОПЕРАТИВНА ФУНКЦИЯ ПРИ МЕХАНИЧНИ И БИОЛОГИЧНИ АОРТНИ КЛАПИ: ХЕМОДИНАМИКА И РЕДУКЦИЯ НА ЛЕВОКАМЕРНИЯ ОБЕМ

**В. Данов<sup>1</sup>, Г. Манчев<sup>1</sup>, Д. Симов<sup>2</sup> и Б. Марков<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по кардиохирургия, УМБАЛ „Св. Анна“, София, България

<sup>2</sup>Отделение по кардиохирургия, Сити Клиник, София, България

## EARLY POSTOPERATIVE COMPARISON OF MECHANICAL AND BIOPROSTHETIC VALVES AFTER AORTIC VALVE REPLACEMENT: HEMODYNAMICS AND REDUCTION OF LEFT VENTRICULAR VOLUME

**V. Danov<sup>1</sup>, G. Manchev<sup>1</sup>, D. Simov<sup>2</sup> and B. Markov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Cardiac Surgery, St. Anna University Hospital, Sofia, Bulgaria

<sup>2</sup>Department of Cardiac Surgery, City Clinic, Sofia, Bulgaria

**Резюме:**

Имплантирането на клапни протези е метод за лечение при заболявания на аортната клапа. Механичните протези носят по-голям риск от тромбоемболични и хеморагични усложнения, докато биологичните клапи са склонни към структурна дегенерация. Обратното ремоделиране на лявата камера е основна цел при аортно клапно протезиране и може да се повлияе от хемодинамиката на клапата. Целта на настоящото ретроспективно проучване е да се открият разлики в транспротетичните градиенти между двата вида клапи и в редукцията на левокамерния обем при пациенти с аортна регургитация. 64 пациенти, претърпели аортно клапно протезиране, са включени на случаен принцип в изследването. 41 от тях са получили механична клапа On-X и 23 – биологична клапа St. Jude Medical Epic. Транспротетичните градиенти и левокамерните обеми са измерени чрез стандартни ехокардиографски методи на втората и четвъртата седмица от изписването на пациентите. Т-тест за сравняване на независими групи е използван за сравняване на градиентите и Т-тест за сравняване на зависими групи – за оценка на промените в левокамерните обеми. Средният размер на имплантираната клапа е корелиран с транспротетичния градиент при двата вида клапи. Механичните протези показват по-ниски ранни постоперативни градиенти от биологичните и разликата е статистически значима. Механичните клапи също така довеждат до по-голяма редукция на левокамерните обеми при пациентите с аортна регургитация. Размерът на клапата корелира по-добре с транспротетичния градиент при пациентите с механични клапи. В заключение може да се каже, че механичните клапни протези функционират хемодинамично по-добре от биологичните в ранния постоперативен период и индуцират по-голяма редукция на левокамерния обем при пациенти с умерено тежка до тежка аортна регургитация.

**Ключови думи:**

механична клапна протеза, биологична клапна протеза, левокамерен обем, хемодинамика

**Адрес за**

Доц. д-р Владимир Данов, д.м., Клиника по кардиохирургия, УМБАЛ „Св. Анна“, 1709 София, ул. „Д. Моллов“ 1, тел.:

**кореспонденция:**

0885699622, e-mail: cardiacsurgery.st.anna@gmail.com

**Summary:**

Mechanical heart valves and bioprosthetic valves both have disadvantages – higher thromboembolic and hemorrhagic risk in the former, and higher incidence of structural failure in the latter. Left ventricular reverse remodeling is the main goal of aortic valve replacement and may be influenced by valve hemodynamics. The aim of the present study was to investigate the differences between both types of valves in transprosthetic gradients and also for reduction in left ventricular volumes in patients with aortic regurgitation. Sixty-four patients undergoing aortic valve replacement (isolated or combined with myocardial revascularization) were studied retrospectively. Forty-one patients received On-X mechanical valve and 23 – St. Jude Medical Epic bioprosthetic valve. Transprosthetic gradients and left ventricular volumes were measured and calculated using standard echocardiographic methods. Independent samples T-test was applied to compare transprosthetic gradients and paired-samples T-test to assess changes in left ventricular volumes. Mean valve size was correlated to transprosthetic gradients in the two types of valves separately. Mechanical valves had lower early

postoperative gradients than bioprosthetic valves and the difference was significant. Mechanical valves also caused greater reduction of left ventricular volumes in patients with aortic regurgitation. Valve size correlated with transprosthetic gradients better in the mechanical valve group. Mechanical heart valves performed better hemodynamically than bioprosthetic valves at short-term follow-up and may be a preferred option in patients with aortic regurgitation.

**Key words:** mechanical heart valve, bioprosthetic heart valve, left ventricular volume, hemodynamics

**Address** Assoc. Prof. Vladimir Danov, MD, PhD, Department of Cardiac Surgery, UMHAT Sv. Anna, 1 D. Mollov St., 1709 Sofia,  
**for correspondence:** tel.: 0885699622, e-mail: cardiacsurgery.st.anna@gmail.com

## ВЪВЕДЕНИЕ

Механичните и биологичните клапни протези са основен избор при аортно клапно протезиране (АКП) вече няколко десетилетия. Досега са проведени голям брой проучвания, сравняващи дългосрочната функция на двата вида протези по отношение на морталитет и усложнения, свързани с клапата. Основните недостатъци на механичните клапи са по-висок тромбоемболичен и хеморагичен (свързан с антикоагулантното лечение) риск, а структурната дегенерация е основен недостатък на биологичните клапи [4, 5, 15]. Според препоръките на ESC/EACTS при пациенти на възраст 60-65 години, на които предстои АКП, са приемливи и двата вида клапни протези и конкретният избор се влияе от индивидуални фактори, като очаквана продължителност на живота, нарушения в коагулацията, антикоагулантна терапия по други показания, очакван лош къмплайънс с антикоагулантите, бъбречна недостатъчност, висок риск при redo-АКП [25]. Заболяванията на аортната клапа индуцират адаптивни промени в структурата на лявата камера – хипертрофия при аортна стеноза (АС) и дилатация при аортна регургитация (АР). Основна цел на АКП е да даде обратно развитие на тези промени, които се асоциират с намалена дългосрочна преживяемост [3, 7, 8, 24]. Степента на обратно развитие може да зависи от хемодинамиката на клапата [3, 8]. Според някои проучвания механичните и биологичните клапи демонстрират подобен хемодинамичен профил [7, 17, 23]. Има обаче и доказателства, че механичните протези създават по-ниска остатъчна обструкция на левокамерния изход

[10]. Настоящото проучване цели да докаже, има ли разлика в хемодинамиката (оценена чрез транспротестичния градиент) и левокамерната структура (оценена чрез теледиастолния и телесистолния обем) през първия постоперативен месец при пациенти, претърпели АКП с механична или с биологична протеза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В ретроспективно проучване са анализирани 64 болни, на които е извършено АКП. Пациентите са подбрани при избор. При нито един пациент не са извършвани процедури върху други клапи. Лицата, при които е била осъществена пластика на възходяща аорта, са изключени от анализа. Средната възраст при операцията е  $65 \pm 10.5$  години (средно  $\pm$  стандартно отклонение), обхват 48. 75% от извадката са мъже ( $n = 48$ ) и 25% са жени ( $n = 16$ ). 27 (42,2%) пациенти са с изолирана АС, 11 (17,2%) са с изолирана АР и 26 (40,6%) – със смесен порок. В последната група аортната регургитация е  $\geq 2$  степен (лека до умерена). Пиковите и средните градиенти са  $77,0 \pm 22,4$  mm Hg и  $44,7 \pm 13,6$  mm Hg за цялата извадка. 32-ма пациенти са определени като тежка АС, 6 – умерена АС, и 6 – лека АС [21, 25]. 15 болни имат втора степен АР, 11 – трета степен, и 3 – четвърта степен [12, 21, 25]. Медианата на АР е 2,  $iqr = 1$ . 43-ма пациенти са с функционален клас I по NYHA, 6 съобщават за клас II симптоми, 14 – клас III, и един пациент е бил в клас IV. Демографските показатели са резюмирани в табл. 1.

Таблица 1. Демографски показатели (в %)

Характеристика	Механична клапа n = 41	Биологич- на клапа n = 23
Средна възраст (г)	60.8 ± 9.8	73.1 ± 6.2
Пол (%мъже)	73.2	78.3
Предоперативен NYHA клас		
I	65.9	69.6
II	7.3	13.0
III	26.8	13.0
IV	N/A	4.3
Клапна лезия		
Стеноза	48.8	30.4
Регургитация	14.6	21.7
Смесена	36.6	
Размер на клапата		
19	19.5	N/A
21	22.0	17.4
23	46.3	65.2
25	12.2	13.0
27	N/A	4.3

N/A – няма данни

При всички болни е имплантиран един от двата вида клапни протези: двупластинкова механична клапа On-X (On-X Life Technologies Inc, Austin, Texas) – 41 пациенти, или стентирна биопротеза St. Jude Medical Epic (St. Jude Medical, Inc, St. Paul, Minnesota) – 23-ма пациенти. Оразмеряването на аортния пръстен е извършено по стандартен начин чрез инструменти, предоставени от производителя. Всички клапи са имплантирани по една и съща техника, състояща се от супраануларно поставяне на клапата чрез прекъснати матрачни шевове. Не са извършвани процедури за разширяване на аортния корен. Най-много пациенти (n = 34) са получили клапа с обозначен фабричен размер 23; 13 пациенти – размер 21; 8 пациенти – размер 25; 8 – размер 19, и един пациент – клапа с размер 27. Средната възраст на пациентите от групата с механични клапи е очаквано по-ниска от тази на пациентите с биологични клапи  $60 \pm 1,5$  срещу  $73,1 \pm 1,3$  години.

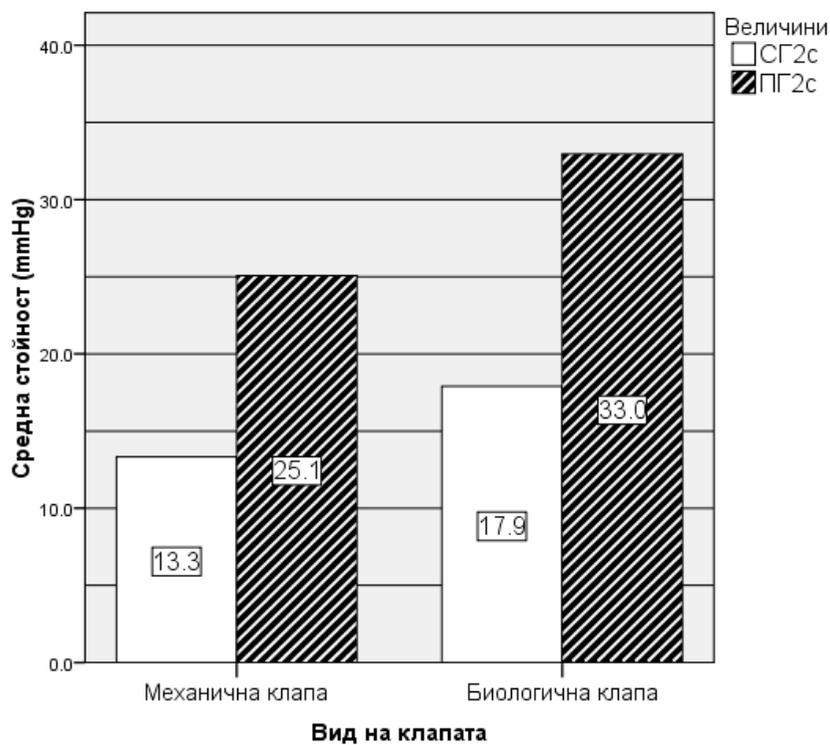
Ехокардиограмите са записани с ултрасонограф Philips HD11 XE с 8 MHz трансдюсер. Всички ехокардиографии са извършени от един и същ

оператор. Пациентите са изследвани предоперативно, след извеждане от отделението за интензивно лечение, на втората и на четвъртата седмица след изписването. От всички 64 пациенти, включени в проучването, 27 са изследвани само на втора седмица, 29 – на втора и на четвърта, и 8 – само на четвърта седмица. Трансаортният кръвоток е определен посредством CW-доплер през четирикухинен срез. Записани са максималните получени стойности на пиковия и средния поток. Пиковият и средният градиент са изчислени чрез опростеното уравнение на Бернули  $\Delta p = 4v^2$ . Изчисленията на левокамерните обеми и фракцията на изтласкване са извършени чрез метода на Симпсон.

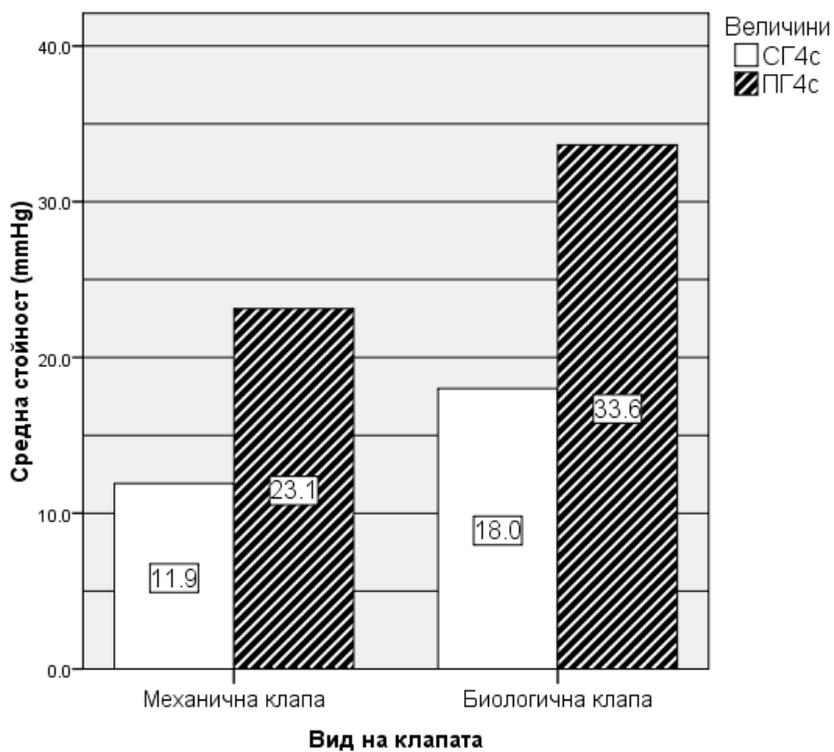
Чрез Т-тест за сравняване на независими групи бяха сравнени пиковите и средните градиенти преди изписване, на втората и на четвъртата седмица между групата с механични и групата с биологични клапи. Средният клапен размер бе сравнен между двете групи, за да се изключи възможен ефект на селекцията. Предоперативните теледиастолни обеми (ТДО) и телесистолни обеми (ТСО) бяха сравнени с ТДО и ТСО на четвърта седмица, респективно, чрез Т-тест за сравняване на зависими групи. Само пациентите с AP бяха изследвани в търсене на значима ранна постоперативна редукция на левокамерния обем. Изследвахме пациентите с AP в три групи: всички пациенти с AP; пациенти с AP, на които е имплантирана механична протеза, и пациенти с AP, на които е имплантирана биопротеза. При дефинирането на групата с AP пациентите със смесен порок условно бяха прехвърлени в групата с AC, ако  $AP \leq 2$  степен (лека до умерена), или в групата с AP, ако AP е 3 или 4 степен (умерена до тежка и тежка) [12, 21, 25]. Извършен бе корелационен анализ между клапния размер и транспростетичните градиенти на четвърта седмица. Непрекъснатите величини са изразени като средна  $\pm$  стандартно отклонение.

## РЕЗУЛТАТИ

Както пиковите, така и средните градиенти са по-малки в групата с механични протези през четириседмичното проследяване (фиг. 1 и 2). Разликата достигна статистическа значимост при всички три планови постоперативни ехокардиографски изследвания (табл. 2).



Фиг. 1. Сравнение на средните и пиковите градиенти между механичните и биологичните сърдечни клапи на втората седмица (СГ2с – среден градиент на втората седмица, ПГ2с – пиков градиент на втората седмица); средните стойности са дадени в колоните



Фиг. 2. Сравнение на средните и пиковите градиенти между механичните и биологичните сърдечни клапи на четвъртата седмица (СГ4с – среден градиент на четвърта седмица, ПГ4с – пиков градиент на четвърта седмица); средните стойности са дадени в колоните

Таблица 2. Сравнение на хемодинамиката на механичните и биологичните клапи при проследяването

Време на изследването		Механични клапи (средна $\pm$ стандартно отклонение)	Биологични клапи (средна $\pm$ стандартно отклонение)	Средна разлика	P	95% CI на разликата
Преди изписване	ПГ	25.4 $\pm$ 10.7	30.1 $\pm$ 7.4	-4.7	0.044	от -9.2 до -0.1
	СГ	13.1 $\pm$ 5.3 (n = 41)	16.6 $\pm$ 4.2 (n = 23)	-3.5	0.006	
Две седмици след изписване	ПГ	25.1 $\pm$ 7.9	33.0 $\pm$ 6.9	-7.9	< 0.0005	от -12.0 до -3.8
	СГ	13.3 $\pm$ 4.7 (n = 34)	17.9 $\pm$ 4.9 (n = 21)	-4.6	0.001	
Четири седмици след изписване	ПГ	23.1 $\pm$ 6.3	33.6 $\pm$ 9.4	-10.5	0.003	от -16.9 до -4.2
	СГ	11.9 $\pm$ 3.7 (n = 25)	18.0 $\pm$ 5.2 (n = 12)	-6.1	0.002	

ПГ – пиков градиент, СГ – среден градиент, CI – доверителен интервал

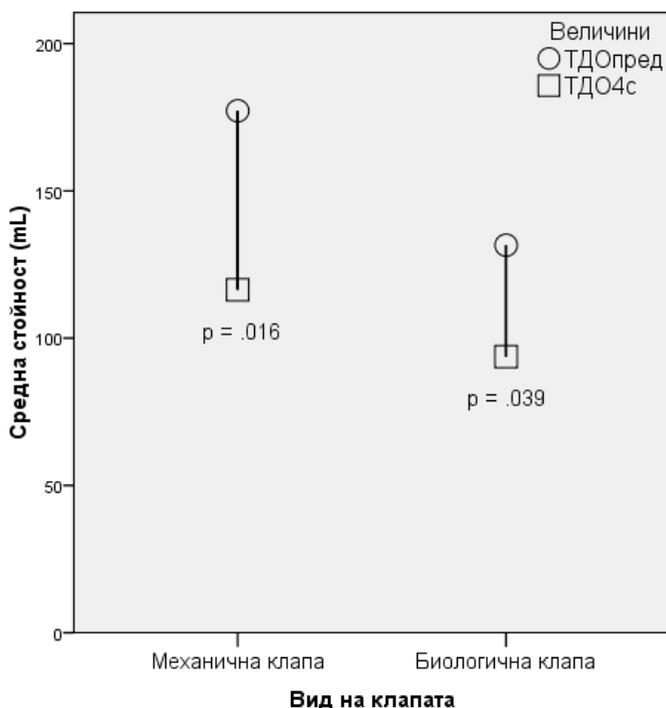
Средният размер на имплантираната клапа е по-малък при пациентите с механична протеза –  $22,0 \pm 1,9$ , отколкото при пациентите с биологична протеза –  $23 \pm 1,4$ , и разликата е значима,  $p = 0,014$ .

При пациентите с АР (n = 12) средната разлика между предоперативния ТДО и ТДО на четвърта седмица е  $47,4 \pm 10,6$  ml,  $p = 0,001$ , 95% доверителен интервал (CI) – от 24,2 до 70,7, и за ТСО разликата е  $24,9 \pm 7,2$  ml,  $p = 0,005$ , 95% CI – от 9,1 до 40,7.

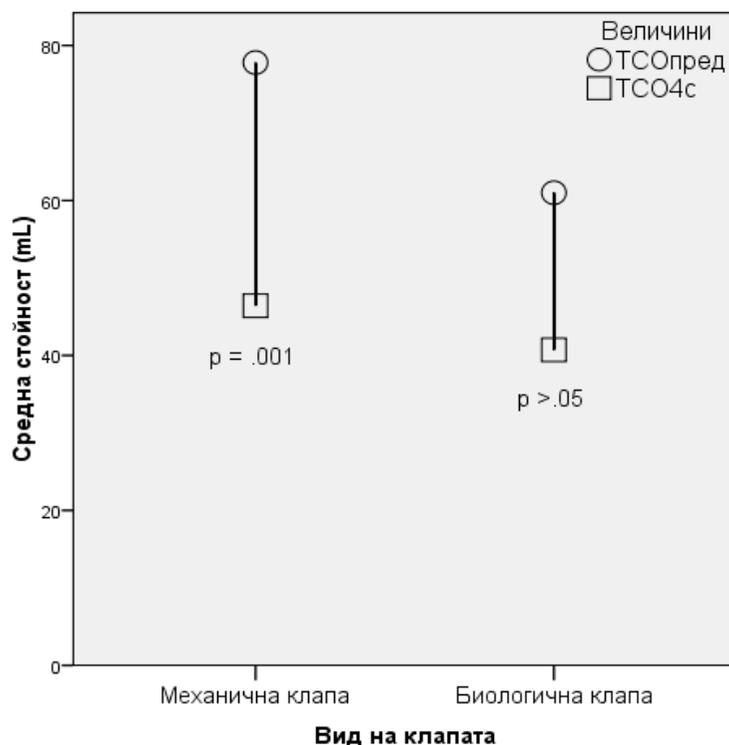
В подгрупата пациенти с АР, при които е имплантирана механична клапа (n = 5) средната

разлика между предоперативния ТДО и ТДО на четвърта седмица е  $60,8 \pm 15,1$  ml,  $p = 0,016$ , 95% CI – 18,9-102,7; средната разлика между предоперативния ТСО и ТСО на четвъртата седмица е  $31,4 \pm 4,0$  ml,  $p = 0,001$ , 95% CI – от 20,3 до 42,5.

В подгрупата пациенти с АР, при които е имплантирана биологична клапа (n = 7) средната разлика между предоперативния ТДО и ТДО на четвърта седмица е  $37,9 \pm 14,3$  ml,  $p = 0,039$ , 95% CI – 2,7-73,0; средната разлика между предоперативния ТСО и ТСО на четвърта седмица е  $20,3 \pm 12,1$  ml и не е статистически значима,  $p > 0,05$ , 95% CI: -9,2 до 49,8 (фиг. 3 и 4).



Фиг. 3. Постоперативна редукция на теледиастолния обем (ТДО) – сравнение между механичните и биологичните клапи (ТДОпред – предоперативен теледиастолен обем, ТДО4с – теледиастолен обем на четвърта седмица)



Фиг. 4. Постоперативна редукция на телесистолния обем (ТСО) – сравнение между механичните и биологичните клапи (ТСОпред – предоперативен телесистолен обем, ТСО4с – телесистолен обем на четвъртата седмица)

Корелационният анализ разкри сигнификантна асоциация между размера на клапата и трансвалвуларния градиент при пациентите с механични клапи  $n = 25$ ,  $r = -0.467$ ,  $p = 0.019$  за пиковия градиент на четвърта седмица и  $r = -0.431$ ,  $p = 0.032$  за средния градиент. При биологичните клапи корелацията е по-слаба и не е статистически значима:  $n = 12$ ,  $r = -0.169$ ,  $p > 0.05$  за пиковия градиент и  $r = -0.455$ ,  $p > 0.05$  за средния градиент.

### Обсъждане

При АКП основен стремеж е поставянето на най-голямата възможна протеза. Една относително малка протеза може да създаде резидуална обструкция на левокамерния изход, което е възможно да влоши дългосрочната прогноза при млади пациенти, индивиди със средна и голяма телесна повърхност, както и при лица с нарушена левокамерна функция [14, 20]. Повечето доказателства обаче сочат, че мисмачът пациент-протеза (МПП), дефиниран като индекс на ефективния отвор  $< 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  не повлиява значимо преживяемост-

та [6, 9, 11, 26], въпреки че някои проучвания показват, че МПП води до по-слабо изразена регресия на левокамерната маса [8, 22]. Различните видове клапни протези на пазара се различават по своята конструкция и склонността си да обструктират левокамерния изход. Настоящото проучване показва, че съвременните механични сърдечни клапи са по-малко обструктивни от стентираните биологични клапи, определено чрез транспростетичните градиенти, и разликата е статистически значима. Тази разлика е по-изразена на четвърта седмица след изписването в сравнение с втора седмица, което предполага по-бърза редукция на левокамерния обем в групата с механични клапи. Въпреки че механичните клапи в тази извадка имат по-малък среден размер, те функционират по-добре в ранния постоперативен период, което подкрепя техния благоприятен хемодинамичен профил.

АКП за АС, усложнена с левокамерна хипертрофия, води до регресия на левокамерната маса и до подобряване на диастолната функция [10, 23, 26]. АКП за АР с дилатация води до редукция на левокамерния обем в

ранния постоперативен период [2]. Поне едно проучване показва, че МПП е по-рядко срещан и с по-добра прогноза при пациенти с АР [19]. В нашата група пациенти с АР редуцията на ТДО и ТСО се оказва значима на четвъртата седмица. Възможно е причината за това да е не обратно ремоделиране, а отбременяване на камерата. И тук механичните клапи изглеждат имат друго предимство, като предизвикват по-голяма редуция на левокамерния обем, която е сигнификантна. Резултатите от биологичните клапи са по-колебливи и само по-голяма извадка може да покаже, дали те също предизвикват значима редуция на левокамерния обем. Пациентите с АР, на които е имплантирана механична протеза, също така имат по-големи обеми като цяло, което може да води до по-голяма фракционна редуция. По-такъв начин не е ясно, дали ефектът на селекцията не е причина за горното наблюдение.

Много изследвания доказват обратно-пропорционална връзка между размера на имплантираната клапа и постоперативния транспротетичен градиент [8, 10] и право-пропорционална връзка между клапния размер и индекса на ефективния отвор [13, 14, 18]. Настоящото проучване показва, че асоциацията е сигнификантна само при механичните клапи, но не е при биологичните. Ако се изключи възможността за ефект на селекцията поради малкия брой пациенти с биопротези, това откритие предполага, че механичните клапи имат по-предвидимо поведение постоперативно по отношение на хемодинамиката.

Механичната клапа On-X понастоящем се тества в мащабно клинично проучване, наречено PROACT (от англ. Prospective Randomized On-X Anticoagulation Clinical Trial), одобрено от USFDA (United States Food and Drug Administration) за редуцирана антикоагулация и за постоперативна терапия само с ацетилсалицилова киселина и клопидогрел. Предварителните резултати от PROACT, публикувани през 2011 г., биха могли да доведат до промяна в препоръките на FDA за антикоагулация след имплантиране на On-X на аортна позиция. За тези двупластинкови изкуствени клапи препоръчителното INR при AVR се очаква да е по-ниско от досега утвърденото в ръководствата INR 2.0-2.5 [1]. Проучването се

очаква да завърши през 2016 г. и може да утвърди клапата On-X като първата, която се поддържа при субстандартни нива на INR или само на антиагрегантна терапия.

### Изводи

В заключение, съвременните двупластинкови механични сърдечни клапи осигуряват по-добри хемодинамични условия за обратното ремоделиране на лявата камера в сравнение с биологичните протези. Това може да е довод за използването на тези клапи особено при млади, физически активни индивиди, при пациенти с голяма телесна повърхност и относително малък аортен корен и при лица с предоперативна левокамерна дисфункция. Механичната клапа също има предимства, когато замества инсуфициентна нативна клапа, тъй като се наблюдава сигнификантна редуция на левокамерния обем, когато на пациенти с умерена до тежка и тежка АР се имплантира механична клапа. Механичните протези също са по-надеждни по отношение на очакваната постоперативна хемодинамика в зависимост от размера на клапата.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

### Библиография:

1. Данов, В. Нова генерация механични клапни протези позволяват по-ниско дозирана антикоагулация. – КардиоD, 2, 2012, № 18, 54-56.
2. Bonow, R. O. et al. Long-term Serial Changes in Left Ventricular Function and Reversal of Ventricular Dilatation After Valve Replacement for Chronic Aortic Regurgitation. – Circulation, 78, 1988, 1108-1120.
3. Brown, M. L. et al. Indexed Left Ventricular Dimensions Best Predict Survival After Aortic Valve Replacement in Patients With Aortic Valve Regurgitation. – Ann. Thorac. Surg., 87, 2009, 1170-1176.
4. Carrier, M. et al. Aortic Valve Replacement With Mechanical and Biologic Prostheses in Middle-Aged Patients. – Ann. Thorac. Surg., 71, 2001, S253-256.
5. Fradet, G. J. et al. Clinical Performance of Biological and Mechanical Prostheses. – Ann. Thorac. Surg., 60, 1995, S453-458.
6. Jamieson, W. R. et al. Effect of Prosthesis-Patient Mismatch on Long-Term Survival With Aortic Valve Replacement: Assessment to 15 Years. – Ann. Thorac. Surg., 89, 2010, 51-59.
7. Jin, X. Y. et al. Effects of Valve Substitute on Changes in Left Ventricular Function and Hypertrophy After Aortic Valve Replacement. – Ann. Thorac. Surg., 62, 1996, 683-690.
8. Juanatey, J. R. et al. Influence of the size of aortic valve prostheses on hemodynamics and change in left ventricular mass: implications of the surgical management of aortic stenosis. – J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 112, 1996, 273-280.
9. Hanayama, N. et al. Patient Prosthesis Mismatch Is Rare After Aortic Valve Replacement: Valve Size May Be Irrelevant. – Ann. Thorac. Surg., 73, 2002, 1822-1829.

10. Hansen, O. et al. Influence of aortic valve replacement, prosthesis type, and size functional outcome and ventricular mass in patients with aortic stenosis. – *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **118**, 1999, 57-65.
11. Howell, N. J. et al. Patient-Prosthesis Mismatch in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Isolated Aortic Valve Replacement Does Not Affect Survival. – *Ann. Thorac. Surg.*, **89**, 2010, 60-64.
12. Maurer, G. Aortic regurgitation. – *Heart*, **92**, 2006, № 7, 994-1000.
13. Moidl, R., P. Simon et E. Wolner E. The On-X Prosthetic Heart Valve at Five Years. – *Ann. Thorac. Surg.*, **74**, 2002, S1312-1317.
14. Moon, M. R. et al. Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement: Impact of Age and Body Size on Late Survival. – *Ann. Thorac. Surg.*, **81**, 2006, 481-489.
15. Myken, P. S. et al. Mechanical Versus Biological Valve Prosthesis: Ten-Year Comparison Regarding Function and Quality of Life. – *Ann. Thorac. Surg.*, **60**, 2000, 47-52.
16. Palatianos, G. M. et al. Multicentered European Study on Safety and Effectiveness of the On-X Prosthetic Heart Valve: Intermediate Follow-Up. – *Ann. Thorac. Surg.*, **83**, 2007, 40-46.
17. Paulis, R. D. et al. Regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement for aortic stenosis with different valve substitutes. – *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **116**, 1998, 590-598.
18. Penta de Peppo, A. et al. Small "Functional" Size after Mechanical Aortic Valve Replacement: No Risk in Young to Middle-Age Patients. – *Ann. Thorac. Surg.*, **79**, 2005, 1915-1920.
19. Price, J. et al. Prosthesis-patient mismatch is less frequent and more clinically indolent in patients operated for aortic insufficiency. – *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **138**, 2009, № 3, 639-645.
20. Ruel, M. et al. Prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement predominantly affects patients with preexisting left ventricular dysfunction: Effect on survival, freedom from heart failure, and left ventricular mass regression. – *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **131**, 2006, 1036-1044.
21. Smith, S. C. et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **48**, 2006, № 3.
22. Tascia, G. et al. Impact of Valve Prosthesis-Patient Mismatch on Left Ventricular Mass Regression Following Aortic Valve Replacement. – *Ann. Thorac. Surg.*, **79**, 2005, 505-510.
23. Thompson, H. L. et al. Haemodynamics and left ventricular mass regression: a comparison of the stentless, stented and mechanical aortic valve replacement. – *Eur. J. Cardio. Thorac. Surg.*, **13**, 1998, 572-575.
24. Turk, R. et al. Survival Benefit of Aortic Valve Replacement in Older Patients With Asymptomatic Chronic Severe Aortic Regurgitation. – *Ann. Thorac. Surg.*, **89**, 2010, 731-737.
25. Vahanian, A. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) by The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). – *Eur. Heart J.*, **33**, 2012, 2451-2496.
26. Vicchio, M. et al. Prosthesis-Patient Mismatch in the Elderly: Survival, Ventricular Mass Regression, and Quality of Life. – *Ann. Thorac. Surg.*, **86**, 2008, 1791-1798.

## ИЗКЛЮЧИТЕЛНО РЯДЪК СЛУЧАЙ НА ПАПИЛАРНА ЕНДОТЕЛНА ХИПЕРПЛАЗИЯ (ПЕХ, „ПСЕВДОАНГИОСАРКОМ НА МАСОН“) НА ДЯСНАТА КАМЕРА, ОТКРИТ С ЕНДОМИОКАРДНА БИОПСИЯ

Пл. Гацов<sup>1</sup>, И. Гашарова<sup>1</sup>, Г. Стамболийски<sup>1</sup>, А. Гегова<sup>2</sup>, Г. Георгиев<sup>3</sup> и Л. Спасов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника по кардиология, УБ „Лозенец“ – София

<sup>2</sup>Катедра по анатомия и хистология, патология и съдебна медицина, УБ „Лозенец“ – София

<sup>3</sup>Клиника по кардиохирургия, УБ „Лозенец“ – София

## AN EXTREMELY RARE CASE OF PAPILLARY ENDOTHELIAL HYPERPLASIA (PEH, “MASSON’S PSEUDOANGIOSARCOMA”) OF THE RIGHT VENTRICLE FOUND BY ENDOMYOCARDIAL BYOPSY

P. Gatsov<sup>1</sup>, I. Gasharova<sup>1</sup>, G. Stambolijski<sup>1</sup>, A. Gegova<sup>2</sup>, G. Georgiev<sup>3</sup> and L. Spasov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Clinic, UH “Lozenets” – Sofia

<sup>2</sup>Department of Anatomy, Histology and Pathology, UH “Lozenets” – Sofia

<sup>3</sup>Cardiac Surgery Clinic, UH “Lozenets” – Sofia

**Резюме:** Туморите на сърцето са рядка патологична находка. В миналото най-често са били откривани по време на аутопсия, а понастоящем – с неинвазивни методи (ехокардиография, компютърна томография или ядрено-магнитно резонансно изследване) или интраоперативно при сърдечна хирургия по друг повод. Папиларната ендотелна хиперплазия (ПЕХ, „псевдоангиосарком на Масон“) е рядък сърдечен тумор, чиято структура е близка до тази на хемангиома, но се приема, че представлява особена форма на организиран тромб. В този клиничен случай описваме ПЕХ във върха на дясна камера при болен с дилатативна кардиомиопатия. По наше мнение, това е първият описан в литературата случай на „псевдоангиосарком на Масон“, диагностициран посредством ендомиокардна биопсия.

**Ключови думи:** сърдечни тумори, папиларната ендотелна хиперплазия, „псевдоангиосарком на Масон“, ендомиокардна биопсия

**Адрес за кореспонденция:** Доц. д-р Пламен М. Гацов, д.м., Клиника по кардиология, УБ „Лозенец“, МФ на СУ „Св. Кл. Охридски“, ул. „Козяк“ № 1, 1407 София, тел.: 0887 487 393, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

**Summary:** Cardiac tumors are a rare pathological finding. In the past they have been found mostly by autopsy, but nowadays the diagnosis is established by noninvasive methods (echocardiography, computerized tomography, and magnetic resonance imaging), or during cardiac surgery for other reason. The papillary endothelial hyperplasia (PEH, “Masson’s pseudoangiosarcoma”) is a rare cardiac tumor, with a structure close to hemangioma, but is thought to present a particular form of organized thrombus. In this clinical case, we are reporting a PEH in the apex of the right ventricle in a patient with dilative cardiomyopathy. To the best of our knowledge, this is the first described in the literature case of “Masson’s pseudoangiosarcoma”, diagnosed by endomyocardial biopsy.

**Key words:** cardiac tumors, papillary endothelial hyperplasia, “Masson’s pseudoangiosarcoma”, endomyocardial biopsy

**Address for correspondence:** Assoc. Prof. Plamen Gatsov, MD, PhD, Cardiology Clinic, UH “Lozenets”, Medical Faculty of University of Sofia “Sv. Kl. Ohridski”, 1, Kozyak St., 1407, Sofia, Bulgaria, tel: +359 887 487 393, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

## Увод

Туморите на сърцето се срещат рядко. Най-чести са миксомите и рабдомиосаркомите, а по-редки – мезотелиомите и сърдечната инфилтрация при лимфопролиферативни заболявания.

## Клиничен случай

Пациент на 62 години постъпи в Кардиологична клиника на УБ „Лозенец“ с оплаквания от лесна умора и задух при малки физически усилия – ходене на 100 m по равно. През последните 2 седмици забелязал отоци по долните крайници и се появил нощен задух, засилил се до ортопнея. Съобщава за пресинкопи и брадикардия с минимален регистриран пулс 36 уд./min. Болният е с дългогодишна, не добре контролирана артериална хипертония с максимални стойности 190/110 mm Hg, обичайни 140/90, както и с абсолютна аритмия при предсърдно мъждене с неизвестна давност. При предходна хоспитализация в друга болница му е направено инвазивно изследване, при което са установени нормални коронарни артерии и понижена левокамерна систолна функция. От статусът правят впечатление напрегатите шийни вени, увеличеният черен дроб и масивните отоци по победриците. От лабораторните показатели се установява лекостепенна желязодефицитна анемия и преходна хипербилрубинемия. Останалите показатели са в норма.

## Инструментални изследвания

Електрокардиограмата показва предсърдна тахикардия с променлив AV блок и камерна честота, варираща в широки граници (от 35 до 104 уд./min), с QS-форми във III, AVF и V1 до V5 отвеждания. Рентгенографията на гръден кош демонстрира двустранна кардиодилатация, с неголеми плеврални изливи. При 24-часов холтер-ЕКГ запис се установи надкамерна тахикардия с периоди на пълен AV блок (синдром на Frederick) с минимална камерна честота от 35 уд./min. Поради съмнение от абдоминалната ехография за пространствозаемащ процес на десния бъбрек бе проведена КТ на абдомен и малък таз, която не доказва патологични изменения, с изключение на хепатомегалия. От ехокардиографията се констатира умерена лево-

камерна дилатация с увеличение предимно на ситолните размери и обеми, потисната ситолна функция – ФИЛК 35%, значителна симетрична миокардна хипертрофия – 16 mm, дилатирана дясна камера и предсърдия, лекостепенна митрална недостатъчност и релативна умерена трикуспидална недостатъчност при високостепенна пулмонална хипертония (вероятно систолно налягане в ДК 65 mm Hg). Прави впечатление значителното задебеляване и проминация на трабекулите във върха на дясната камера, с оформяне на некомпактна структура. Поради особеностите в протичането на заболяването и инструменталните изследвания, с цел доказване или отхвърляне на отстранима етологична причина при пациента, се взе решение за извършване на ново инвазивно изследване с ендомиокардна биопсия. Сърдечната катетеризация показва нормални коронарни артерии; силно увеличени обеми на лявата камера – ТДО 315 ml, ТСО – 253 ml, ФИ 20%; систолно налягане в ЛК – 150 mm Hg, теледиастолно налягане в ЛК – 25 mm Hg, систолно налягане в ДК – 80 mm Hg; теледиастолно налягане в ДК – 15 mm Hg (фиг. 1, 2 и 3). От дясната вентрикулография се визуализира значително проминаваща структура във върха на камерата, с форма различна от тази на хипертрофирани миокардни трабекули (фиг. 4). След инжектирането на контрастното вещество се вижда остатъчно депониране на контраст във върха на камерата, вероятно зад патологичната структура (фиг. 5). По стандартен начин се взеха 3 биопсични материала от междукамерна преграда и върха на дясната камера.

## Хистологична находка

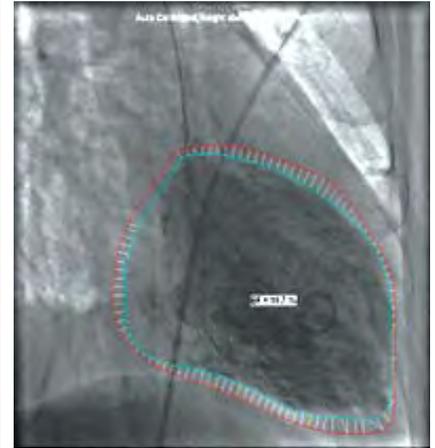
Хистологичното изследване показва морфологична находка, която е най-близка до интраваскуларна папиларна ендотелна хиперплазия (ПЕХ, „псевдоангиосарком на Масон“) (фиг. 6, 7 и 8). Виждат се структури с папиларен изглед и строеж на организиращ се тромб, с образувани цепковидни кухини, с изглед на синусоиди, които свободно комуникират помежду си. Тези синусоиди са покрити с едноредни или много-редни ендотелни клетки, без белези на атипизъм. Ендотелният произход на тапициращите клетки се доказва със специфични маркери (съдов ендотелен растежен фактор – VEGF). Липсват белези на малигнизация.



Фиг. 1. Нормална лява коронарна артерия



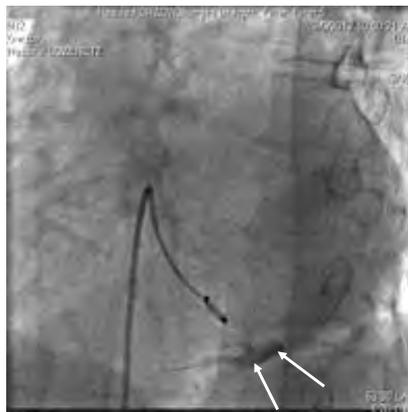
Фиг. 2. Нормална дясна коронарна артерия



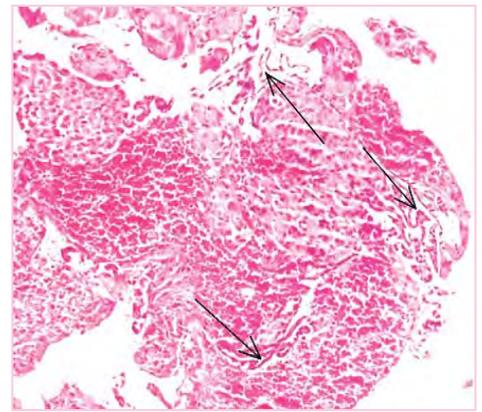
Фиг. 3. Лявата контрастна вентрикулография показва ЛК със силно увеличени обеми, сферично ремоделиране и силно потисната систолна функция (ФИ 19,7%)



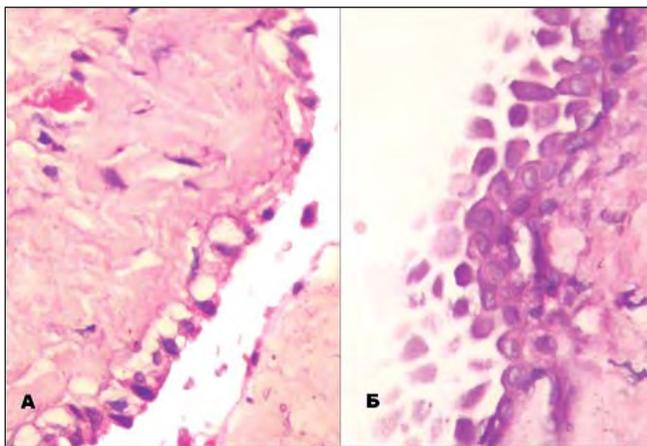
Фиг. 4. При дясната вентрикулография (ДВГ) се вижда проминираща структура във върха на дясната камера, различна от папиларните мускули (стрелки)



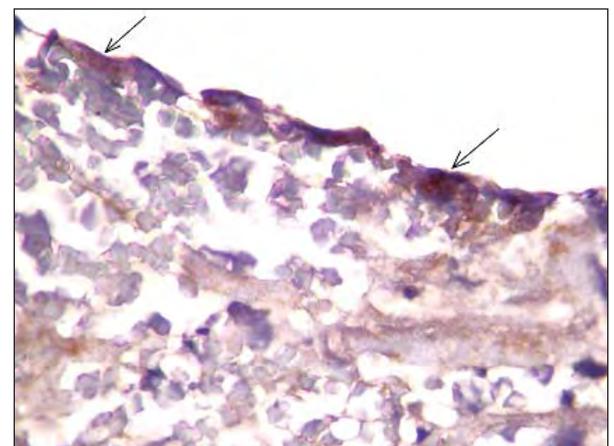
Фиг. 5. Контрастното вещество се задържа дълго във върха на ДК, вероятно зад Ту-формацията (стрелки)



Фиг. 6. Материал със строеж на организиращ се тромб, сред който се намират групи и ивици от клетки с изглед на сочни ендотелии, които тапицират анастомозиращи цепковидни кухини сред тромба (стрелки). Оцветяване с хематоксилин-еозин (слабо увеличение)



Фиг. 7. На места ендотелните клетки тапицират в един (А) или в повече редове (Б) папиларни структури с хиалиноподобен (еозинофилен) ствол, които се наблюдават в стените на цепковидните кухини. Оцветяване с хематоксилин-еозин (силно увеличение)



Фиг. 8. Имунохистохимично доказване на васкуларен ендотелиален растежен фактор (VEGF) – умерено позитивен (2+) – в клетките, които тапицират анастомозиращите кухини (стрелки) (силно увеличение)

## ОБСЪЖДАНЕ И КЛИНИЧНО РЕШЕНИЕ

Първичните тумори на сърцето са извънредно редки заболявания. Според Straus и Merliss те се откриват при 0,001 до 0,03% от аутопсираните [14]. От тях 2/3 са доброкачествени, а 1/3 – злокачествени. От доброкачествените преобладава миксомът (> 50%), а от злокачествените – саркомите. Хемангиомите и подобните на тях образувания са едва от 2 до 3% от образуванията на сърцето и перикарда [7].

Папиларната ендотелна хиперплазия (ПЕХ, псевдоангиосарком на Масон) – на английски: papillary endothelial hyperplasia (ПЕН, Masson's pseudoangiosarcoma, vegetant intravascular hemangioendothelioma), е новообразование считано за доброкачествено, със структура, подобна на хемангиомите. За пръв път е описан от С. L. Pierre Masson, като „vegetant intravascular hemangioendotelioma” в хемороидални съдове [по 12]. Понастоящем се приема, че най-вероятно не се касае за истински тумор, а за особена форма на организиране и реваскуларизация на тромб [3, 12], като основна роля играе вероятно повишената активност на съдовите ендотелни фактори на растежа (VEGF). Поради хистологичното сходство със съдовите тумори, той е известен и като „псевдоангиосарком на Масон”. Различават се два варианта: 1) първична (самостоятелна, "чиста") ПЕХ – без друго подлежащо заболяване, и 2) вторична ПЕХ, като фокален елемент в друг съдов процес: аневризма, хемангиом, пиогенен гранулом, ангиосарком, хематом, варици, хемороиди и др. [6, 8, 11, 12]. Най-често се открива в съдовете, но е установяван и в зони на масивен хематом [11], в сърдечните кухини и др. Най-честата локализация е на кожата на гръдния кош, шията, пръстите, предмишницата и лигавицата на езика [2, 3, 6, 12, 13, 15, 16]. Възниква най-често във венозната система, но съществуват анекдотични описания на процеса в артериите: коронарна артерия, при което предизвиква миокардна исхемия [4], в аневризма на попли-

теална артерия [8] и в дисекираща аневризма на аортата [9]. ПЕХ на сърцето е изключително рядка находка. В сърдечните кухини ПЕХ е описана с различна локализация: в кухината на лявото предсърдие, заловена за междупредсърдната преграда [1], или в ухото на предсърдието [10]; във върха на лявата камера [5] и др. Най-често формацията се открива с ехокардиография, интраоперативно или аутопсионно, като случайна находка.

В нашия случай ПЕХ е открита с ендомиокардна биопсия, с цел изясняване на причината за развитието на дилатативна КМП. Това, по наше мнение, е първият описан случай в литературата на биопсично диагностициран „псевдоангиосарком на Масон“ в сърдечните кухини. Смятаме, че туморът е възникнал на фона на пристенна тромбоза в дясната камера, която пък е следствие на влошената помпена функция и камерната дилатация. Може да се спекулира дали подобен процес при пациента има и в кухината на лявата камера. Левокамерна биопсия, обаче не беше извършена.

Поради регистрирания на 24-часовия холтер-ЕКГ запис синдром на Frederick, с минимална камерна честота от 35 уд./min и анамнезата за пресинкопи на болния бе имплантиран постоянен камерен пейсмейкър тип VVI.

Въз основа на клиничните, инструментални и хистологичните данни приехме, че се касае за болен с дилатативна кардиомиопатия и папиларна ендотелна хиперплазия на дясната камера („псевдоангиосарком на Масон“). Поради доброкачествеността на процеса, липсата на съществено облитериране на деснокамерната кухина, както и бързото медикаментозно повлияване на оплакванията на болния, избрахме консервативен подход на лечение.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография:

1. A b a d , C. et al. Cardiac hemangioma with papillary endothelial hyperplasia: report of a resected case and review of the literature. – Ann. Thorac. Surg., **49**, 1990, 305-308.
2. A m e r i g o , J. et al. Vegetant intravascular hemangioendothelioma of the skin. Report of 3 cases with a critical pathogenetic study. – Dermatologica, **159**, 1979, № 6, 476-481.

3. Cheng, L. et D Bostwick. Essentials of Anatomic Pathology (3<sup>rd</sup> ed.), Springer, New York, 2011, 1024.
4. Crilley, J. G. et al. Papillary endothelial hyperplasia in a TEC coronary atherectomy specimen. – Heart, **77**, 1997, № 6, 572-573.
5. Kan, C. D., C. T. Yae et Y. J. Yang. Left ventricular hemangioma with papillary endothelial hyperplasia and liver involvement. – Heart, **90**, 2004, № 8, e49.
6. Kuo, T., C. P. Sayers et J. Rosai. Masson's "vegetant intravascular hemangioendothelioma": a lesion often mistaken for angiosarcoma: study of seventeen cases located in the skin and soft tissues. – Cancer, **38**, 1976, № 3, 1227-1236.
7. McAllister, H. A. et J. J. Fenoglio. Atlas of tumor pathology. Tumors of cardiovascular system. – Armed Forces Institute of Pathology, 1978.
8. McMahon, G. S. et al. "Masson's pseudoangiosarcoma" in popliteal aneurism: tumor or thrombus? Cause of effect? – Ann. Vasc. Surg., **24**, 2011, № 2, 257.e1-3.
9. Melato, M. et al. Masson's pseudoangiosarcoma, alias intravascular papillary endothelial hyperplasia, in dissecting aortic aneurysm caused by cystic medionecrosis. – Cardiovasc. Pathol., **10**, 2001, № 5, 247-249.
10. Modj, A. et al. Isolated papillary endothelial hyperplasia in the left atrial appendage. – Int. Cardiovasc. Surg., 2008, № 6, 1204-1206.
11. Pins, M. R. et al. Florid extravascular papillary endothelial hyperplasia (Masson's pseudoangiosarcoma) presenting as a soft-tissue sarcoma. – Arch. Pathol. Lab. Med., **117**, 1993, № 3, 259-263.
12. Rosai, J. Intravascular papillary endothelial hyperplasia. – In: Rosai and Ackerman, s SURGICAL PATHOLOGY (10th ed.), Mosby Elsevier, Edinburg, **2**, 2011, 2153-2154.
13. Santonja, C., J. de Sus et M. Moragon. Extramedullary hematopoiesis within endothelial papillary hyperplasia (Masson's pseudoangiosarcoma) of the tongue. – Med. Oral Pathol. Oral Cir. Bucal., **12**, 2007, № 8, E556-E559.
14. Straus, R. et R. Merliss. Primary tumors of the heart. – Arch. Pathol. Lab. Med., **39**, 1945, 74-78.
15. Schwartz, I. S. et A. Parris A. Cutaneous intravascular papillary endothelial hyperplasia: a benign lesion that may simulate angiosarcoma. – Cutis, **29**, 1982, № 1, 66-69, 72-74.
16. Torne, E. R. et M. P. Umberto. Masson's pseudoangiosarcoma of the tongue: report of two cases. – J. Cutan. Pathol., **12**, 1985, № 1, 66-71.

## 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, МБАЛ "Св. Анна"; ул. "Д. Моллов" 1; 1705 София;**  
draevbg56@yahoo.com

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

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

**ПУБЛИКАЦИЯТА** трябва да съдържа:

заглавие; трите имена на автора/авторите и академичните титли на български и английски език;  
наименованието и адреса на институцията, в която работи/работят авторът/авторите  
(ако авторите са от различни институции или страни – отбелязват се с пореден номер);  
град (държава) – на български и английски език;  
резюме на български и английски език – да съдържа цел, методи, клинични резултати и изводи (до 120 думи);  
ключови думи на български и английски език – не повече от шест;  
адрес за кореспонденция на български и английски език на автора/авторите (адрес с пощенския код, телефони/GSM, факс и имейл).

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

**ИЛЮСТРАТИВНИЯТ МАТЕРИАЛ** (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 книгката, 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. Местопубликуване (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. Местопубликуване (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 [ ].

## ПОСТРАДИАЦИОНЕН КОНСТРИКТИВЕН ПЕРИКАРДИТ СЛЕД ПРОВЕДЕНА ЛЪЧЕТЕРАПИЯ ЗА ЛИМФОМ НА ХОДЖКИН

**З. Шабан<sup>1</sup>, В. Велчев<sup>1</sup>, А. Постаджиян<sup>1</sup>, Б. Финков<sup>1</sup>, М. Недевска<sup>2</sup>, Ст. Петров<sup>3</sup> и В. Гегусков<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по кардиология, УМБАЛ „Света Анна“ – София

<sup>2</sup>Отделение по образна диагностика, УМБАЛ „Света Анна“ – София

<sup>3</sup>Отделение по клинична патология, УМБАЛ „Света Анна“ – София

<sup>4</sup>Клиника по кардиохирургия, УМБАЛ „Света Анна“ – София

## CONSTRICTIVE PERICARDITIS AFTER RADIOTHERAPY FOR HODGKIN'S LYMPHOMA

**Z. Shaban<sup>1</sup>, V. Velchev<sup>1</sup>, A. Postadzhivan<sup>1</sup>, B. Finkov<sup>1</sup>, M. Nedevska<sup>2</sup>, St. Petrov<sup>3</sup> and V. Geguskov<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Department of Cardiology, UMHAT “Sv. Anna” – Sofia, <sup>2</sup>Department of Radiology, UMHAT “Sv. Anna” – Sofia

<sup>3</sup>Department of Pathology, UMHAT “Sv. Anna” – Sofia, <sup>4</sup>Department of Cardiosurgery, UMHAT “Sv. Anna” – Sofia

### Резюме:

Констриктивният перикардит се характеризира с плътна фиброза и адхезия на париеталния и висцералния лист на перикарда, създаващи ригидна обвивка около сърцето, която ограничава диастолното пълнене и нарушава нормалната му функция. Това е хетерогенно заболяване с разнообразна етиология. В миналото туберкулозата е била най-честата причина за констриктивен перикардит. С развитието на торакалната и медиастиналната радиация за лечението на малигнените хематологични заболявания и малигнитета на гръдната жлеза се увеличава популацията от пациенти, които страдат от късните последици на радиацията на сърцето – констриктивният перикардит е най-често срещаното пострадиационно сърдечно засягане. Представяме клиничен случай на 62-годишна жена, постъпваща със задух и умора при минимални физически усилия, с дифузна оточност по кожата, корема и долните крайници. Пациентката е с анамнеза за болест на Ходжкин и проведена лъчетерапия преди 35 години. Въз основа на направените в Клиниката неинвазивни и инвазивни методи на изследване се прие диагнозата пострадиационен констриктивен перикардит и болната бе насочена към кардиохирургия за перикардектомия. Хистопатологичното изследване на изпратения материал от перикард потвърди горепосочената диагноза. Постоперативно се постигна редуциране на оточните прояви и значително се подобри качеството на живот на пациентката. С представянето на този клиничен случай бихме искали да концентрираме вниманието на клиницистите върху сърдечните прояви на късните последици от проведена радиационна терапия в областта на гръдния кош и медиастинума и необходимостта от дългосрочното им проследяване.

### Ключови думи:

радиационна терапия, късни последици, констриктивен перикардит

### Адрес

д-р Зерегул Шабанова Шабан, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Анна“, ул. “ Димитър Моллов” № 1, 1709 София,

### за кореспонденция:

тел.: +359 02 9759013, e-mail: cleo\_85@abv.bg

### Summary:

Constrictive pericarditis is characterized by the formation of a rigid shell around the heart due to dense fibrosis and adhesion of the parietal and visceral pericardium. This limits the diastolic filling of the heart, thus impairing its normal function. Constrictive pericarditis is a heterogeneous disease with many possible causes. In the past, tuberculosis was the most prevalent cause of the disease. The development of the radiation therapy of the chest and mediastinum for treatment of malignant haematological diseases and breast cancer increases the number of patients who suffer from the consequences of this kind of therapy. Constrictive pericarditis is the most common heart involvement. We present the case of a 62-year-old woman, presenting with dyspnea and fatigue on exertion, along with edema of the skin, abdomen and legs. She had a history of Hodgkin's lymphoma treated with radiation therapy 35 years earlier. After the patient underwent echocardiography, chest computer tomography and cardiac catheterization, the diagnosis postradiation constrictive pericarditis was made. Partial pericardiectomy was performed and the histopathological examination of the pericardium confirmed the diagnosis. After recovery, the patient experienced marked improvement in all her symptoms and quality of life. This case report aims to raise awareness among physicians about the cardiac manifestations of the late consequences of thoracic and mediastinal radiation therapy and the need for their long-term follow-up.

### Key words:

radiation therapy, late consequences, constrictive pericarditis

### Address for

Zeregyul Shabanova Shaban, Department of Cardiology, UMHAT “Sv. Anna”, 1 Dimitar Mollov St., 1709 Sofia, tel: +35929759013,

### correspondence:

e-mail: cleo\_85@abv.bg

## Клиничен случай

Пациентка на 62 години постъпва в Клиниката на 5 септември 2012 г. с оплаквания от задух и умора при минимални физически усилия, чувство на тежест и подуване на корема и отоци по долни крайници. През 1977 г. при нея е диагностициран лимфом на Ходжкин с лимфоцитно преобладаване. Проведена ѝ е лъчетерапия и химиотерапия с винбластин, като от 1978 г. пациентката е в ремисия по отношение на хематологичното заболяване. През месец май 2010 г. постъпва в районна болница с прояви на десностранна сърдечна недостатъчност. Диагностициран е перикарден излив около 1000 ml с вероятна вирусна генеза, потвърдена от повишения титър на антитела срещу Коксаки В2. Изключена е туберкуозна етиология на базата на отрицателен квантиферонов тест. Проведено е тримесечно лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), колхицин, антибиотици (АБ) и кортикостероиди (КС) с пълна резорбция на излива. Пациентката е асимптомна около една година. За периода от юни 2011 до септември 2012 г. следват многократни хоспитализации по повод рецидив на периферните декомпенсационни прояви. Направена е сърдечна катетеризация с разчитане на резултата като “промени в миокарда от рестриктивен тип”. Пациентката е оставена на терапия с умерени дози фуросемид.

От статуса на болната при постъпването правият впечатление увреденото общо състояние; бледожълтеникавата кожа с дифузна оточност; изразен шиен венозен застой; положителен белег на Кусмаул; нормостеничен гръден кош; сонорен перкуторен тон; двустранно отслабено везикуларно дишане с единични влажни, незвънливи хрипове в основите. Налице е ритмична сърдечна дейност, глухи сърдечни тонове, Т3 по ляв стернален ръб, набелязан пулсус парадоксус. Сърдечната честота е 76 уд./min, а артериалното налягане (АН) – 100/60 mm Hg. Коремът е с меко-еластични стени, палпаторно неболезнен, с физикални данни за асцит. Наблюдава се увеличен черен дроб на 4 cm под ребрена дъга. Има изразен хепатюгуларен рефлукс и масивни отоци по долните крайници с трофично променена кожа, двустранно отслабени пулсации на aa. dorsalis pedis.

Лабораторните изследвания са в референтни граници с изключение на: креатинин – 183 mmol/l; урея – 20,7 mmol/l; калий – 2,7 mmol/l.

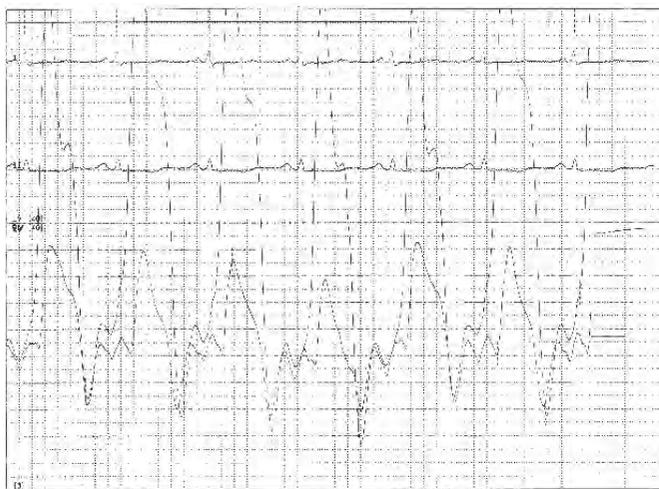
## Инструментални изследвания

Нисковолтажната ЕКГ показва синусов ритъм, индиферетен тип, р-пулмонале, ST-депресия с отрицателни Т-вълни в долно-латералните отвеждания. От ехокардиографското изследване се наблюдават: нормални по размери междукламерна преграда (МКП) и ЗСЛК – 11/10 mm, ТДО/ТСО – 70/28 ml, ФИ 60%, със запазена сегментната кинетика. Налице е парадоксално движение на септума по време на ранната диастола. Доплеровата спектрограма на митралния кръвоток е по типа на псевдонормализация E/A – 1,24, e' – 9 cm/s. Измерените налягания в ДП са 40/25 mm, ДК – 29 mm, ЛП – 50/34 mm, Ао – 31 mm, а налягане в АП е 40 mm Hg. Няма данни за перикарден излив. От еходоплер-сонографията на дълбоките вени на долните крайници се констатира, че те са проходими, но има разширени дълбоки вени и венозна клапна недостатъчност. Рентгенографските данни показват леко изразени застойни промени в белите дробове. Направи се дясна и лява сърдечна катетеризация и се измериха следните налягания – в дясното предсърдие – 22/23/21, в дясната и лявата камера – 35/10/23, в пулмоналната артерия – 35/27/27, в лявото предсърдие – 86/8/26, в аортата – 86/70. Записа се W-форма на кривата в дясното предсърдие и се регистрира изравняване на диастолните налягания в ДК и ЛК. При симултанен запис от двете камери се наблюдава негативен конкорданс на наляганията – в края на инспириума систолното налягане в ЛК спада, а в ДК се покачва (фиг. 1 и 2). Описаният резултат от инвазивното изследване потвърждава констриктивния тип хемодинамика. От компютърната томография се визуализира дифузно уплътнена интерстициална белодробна структура, малки плеврални изливи двустранно; дифузно неравномерно задебелен перикард (фиг. 3) с максимална дебелина 6,8 mm предимно в AV браздата, без калцификати и без перикарден излив; уплътнена и задебелена кожа и подкожие, уплътнена мастна тъкан; два подкожни мекотъканни възела.

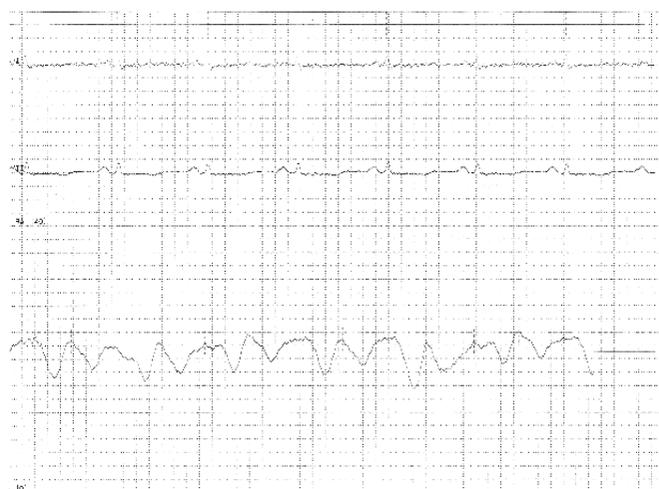
В хода на пролежаването пациентката бе настанена в Интензивно кардиологично отделение с оглед на изразения системен застой и тенденцията към хипотония. На фона на инфузия с допамин и фуросемид бе постигнат добър диуретичен отговор и артериалното налягане бе оптимизирано. Коригирана беше и придружа-

ващата хипокалиемия. Въз основа на данните от сърдечната катетеризация и образното изследване се прие, че става въпрос за хроничен констриктивен перикардит. След редуциране на застойните прояви и стабилизиране на хемодинамичните показатели пациентката бе насочена към кардиохирургия. На 13 септември 2012 г. беше извършена частична резекция на перикарда на биещо сърце, посредством срединна стернотомия (фиг. 3). Интраоперативно се регистрираха масивни сраствания между перикарда и епикарда. Постепенно ригидната перикардна обвивка бе освободена по остър начин от епикарда до нивото на Nn. рhrenісі двустранно и отстране-

на. Впоследствие се освободи и констрикцията около латералната страна на ЛК и apex cordis. Дебелината на перикардната стена достигаше на места над 10 mm. Изпратен бе хистологичен материал от подкожие и перикард, фиксирани в 10% разтвор на формалин, за изследване. Хистопатологичният резултат от оцветяването по Ван Гизон на материала от перикард се описва като перивазални мононуклеарни възпалителни инфилтрати – картината се доближава значително до тази на пострадиационен констриктивен перикардит. В хистологичния препарат от подкожна мастна тъкан се описват изразени фиброзни промени (фиг. 4 и 5).



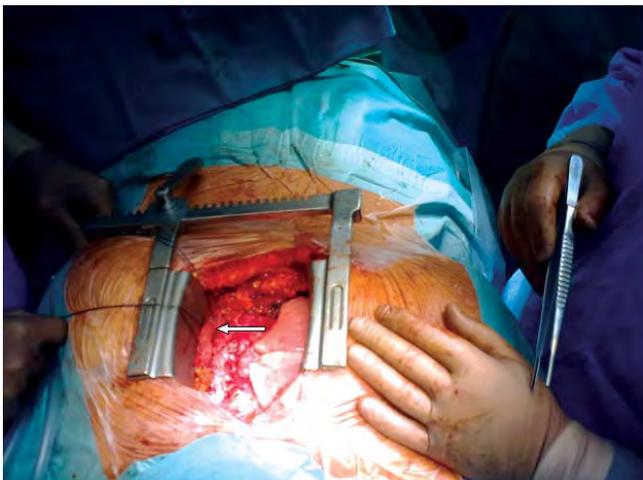
Фиг. 1. Регистрира се изравняване на диастолните налягания в ДК и ЛК. При симултанен запис се наблюдава негативен конкорданс на наляганията в ЛК/ДК – в края на инспириума систолното налягане в ЛК спада, а в ДК се покачва



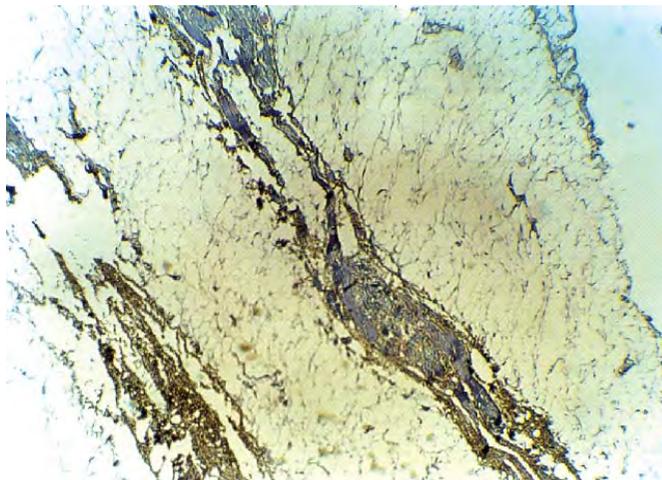
Фиг. 2. Регистрира се W-форма на кривата в дясното предсърдие



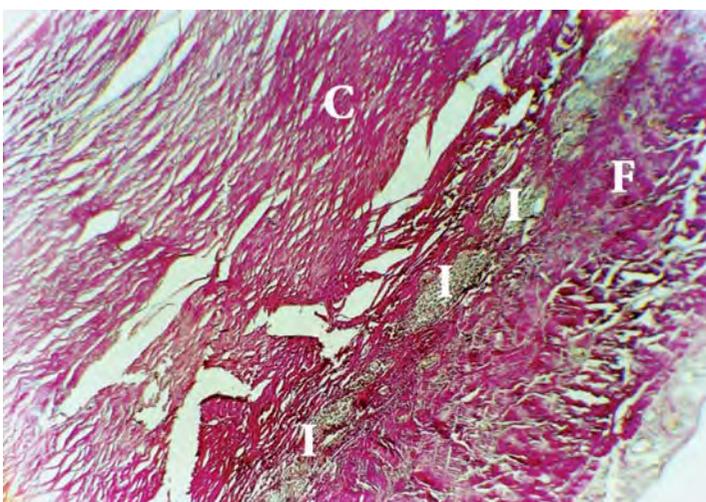
Фиг. 3. Компютърна томография – дифузно неравномерно уплътнен перикард с максимална дебелина 6,8 mm предимно в AV браздата, без калцификати и без перикарден излив



Фиг. 4. Частична перикардектомия, извършена без включване към екстракорпорално кръвообръщение. Вижда се задебеленият перикард (стрелка)



Фиг. 5. Хистологичен препарат от подкожна мастна тъкан с изразени фиброзни промени (HE) x 32



Легенда:

- С – колаген
- I – възпалителни елементи
- F – фиброза

Фиг. 6. Хистологичен препарат от перикард – значително задебелен (до 5 mm). Оцветяване по Ван Гизон (+++) за изразени колагенови отлагания и фиброза. Налице са перивазални мононуклеарни възпалителни инфилтрати – картината се доближава значително до тази на пострадиационен констриктивен перикардит (Van Gieson) x 32

Непосредствено след процедурата се регистрира една минимална тенденция за дилатация на дясна камера, въпреки че предоперативно измереното централно венозно налягане (ЦВН) 22 mm H<sub>2</sub>O остана непроменено. Пациентката бе изведена от операционната зала с инотропна подкрепа от средно високи дози допамин, добутамин и милринон.

Ранният постоперативен период протече без усложнения, при стабилна хемодинамика. Постоперативно се регистрира понижаване на ЦВН до 4 mm H<sub>2</sub>O. От направеното постоперативно ехокардиографско изследване се регистрира ФИ – 57%; без хемодинамично значими клапни лезии; налягане в АП – 30-32 mm Hg; перикарден излив под 100 ml; малък плеврален излив вляво.

При изписването от кардиохирургията пациентката бе афебрилна, с двустранно отслабено везикуларно дишане, без хрипове; с рит-

мична сърдечна дейност, СЧ – 90 уд./min, АН – до 130/80 mm Hg; без данни за системен и белодробен застои.

### Обсъждане

Перикардно засягане след радиационна терапия на медиастинума при лечение на малигнени заболявания се наблюдава при около 5% от пациентите и варира от асимптомно задебеляване на перикарда до тежък констриктивен перикардит [1]. Късна изява на симптоматиката може да настъпи след дълъг латентен период от 1 до 45 години след терапията. От друга страна, радиацията се посочва като етиология на перикардна констрикция при 13% от 366 случая на перикардектомия в серията на клиниките на Майо, като най-често причината за провеждането на радиационна терапия е болест на Ходжкин [2]. В

представения клиничен случай има наслагване на вирусна етиология – доказана Коксаки-инфекция, и предшестваща радиация, което засили суспекцията за констриктивен перикардит още при презентацията на пациентката с разгърнат десностранен застои и белези на намален сърдечен дебит. Трансторакалната ехокардиография показва нормална систолна функция на лява камера и данни за диастолна дисфункция при увеличени размери на двете предсърдия. Неза-

висимо от липсата на изразено задебеляване на перикарда от ТТЕ, при пациентката се наблюдават голяма част от ехографските и хемодинамичните белези, разграничаващи констриктивния перикардит от рестриктивната кардиомиопатия (табл. 1). В настоящия случай ключови за поставяне на диагнозата се оказаха изобразяването на задебеления перикард чрез компютърната томография и доказването на констриктивния тип хемодинамика от сърдечната катетеризация.

**Таблица 1. Сравнителни хемодинамични и ЕхоКГ характеристики при констриктивен перикардит и рестриктивна кардиомиопатия**

Характеристики	Констрикция	Рестрикция
Дълбока U-вълна на венозния пулс	присъства	непостоянно
Парадоксален пулс	при 1/3 от случаите	отсъства
Перикарден тон	присъства	отсъства
Изравнено налягане на пълнене вдясно и вляво	присъства	вляво най-малко с 3-5 mm Hg > дясно
Дип/плато морфология	присъства	непостоянно
СНАП > 60 mm Hg	липсва	често
Респираторни промени на наляганя/кръвоток в ляво и дясно	повишени	нормално
Плътност на камерната стена	нормална	увеличена
Предсърдие	възможно разширено ЛП	разширени ЛП и ДП
Септално отскачане	присъства	отсъства
Тъканна доплер е'-скорост	повишена	редуцирана
Перикардна плътност	повишена	нормална

От обзора на литературата прави впечатление, че перикардектомията, като единствен вариант за ефективно лечение, е свързана с висок процент на периоперативна смъртност, особено при висок функционален клас и белези за преренална азотемия [3]. Приема се, че наличието на срастване на перикарда с миокарда, съпроводено с атрофия на миокарда, доказани чрез образно изследване, има отношение към неблагоприятния изход от оперативното лечение [4]. В нашия случай скенерът не показва данни за атрофия на миокарда и се изобрази запазена хиподенсна зона между периаорталния и висцералния слой на перикарда, което беше интерпретирано като потенциален план за дисекция. Операцията беше предприета по спешност с оглед на увреденото общо състояние, оточния синдром и тенденцията към хипотония, на фона на катехоламиновата стимулация. В литературата се обсъжда необходимостта от използване на екстракорпорално кръвообращение за извършване на перикардектомия като изборът зависи от наличието на тежки калцификати, етиологията и предпочитанията на хирурга [5]. В нашия случай частична перикардиолиза беше извършена без екстракорпорално кръвообращение с оглед проследяване на ефекта върху хемодинамиката и намаляване на мор-

бидността с готовност за смяна на тактиката при наличие на остра хемодинамична нестабилност или тежко кървене. След извършената частична резекция на перикарда се постигна нормализиране на налягането в десните кухини, значително се редуцираха оточните прояви и се подобри качество на живот на пациентката. Хистопатологичното изследване на изпратения материал от перикард потвърди диагнозата. Този клиничен случай онагледява диагностицирането, лечението и проследяването на едно от най-честите късни последиствия на медиастиналната радиационна терапия – констриктивният перикардит.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

### Библиография

- Giraud, P. et J. M. Cosset. Radiation toxicity to the heart: physiopathology and clinical data. – Bull. Cancer, **91**, 2004, Suppl. 3, 147-153.
- Ling, L. H. et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. – Circulation, **100**, 1999, 1380-1386.
- Ariyoshi, T. et al. Surgical experience with chronic constrictive pericarditis. – Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg., Oct. 3, 2012.
- Rienmüller, R. et al. Constrictive pericardial disease: prognostic significance of a nonvisualized left ventricular wall. – Radiology, **156**, 1985, № 3, 753-755.
- George, T. J. et al. Contemporary etiologies, risk factors, and outcomes after pericardiectomy. – Ann. Thorac. Surg., **94**, 2012, № 2, 445-451.