

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 Донов 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 Владимир Данев 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 Vladimir Danev 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 Shalganov

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

<i>Пл. Гацов.</i> Катетърна бъбречна денервация – нов метод за лечение на тежката артериална хипертония	5
<i>Л. Демиревска и И. Даскалов.</i> Ехокардиографски предиктори за предсърдно мъждане.....	13
<i>З. Рамшева и К. Рамшев.</i> Лабораторна диагностика при сърдечна недостатъчност. За ролята на натриуретичните пептиди в диагностиката на сърдечна недостатъчност и някои други патологични състояния	22

АВТОРСКИ СТАТИИ

<i>А. Постаджиян, Г. Атанасова, и В. Чилова.</i> "Drive-Bulgaria": ефективност, безопасност и поносимост на директния ренинов инхибитор Aliskiren при пациенти с артериална хипертония в рутинната клинична практика	30
<i>Т. Куртева, Д. Сомлева, Н. Спасова, Н. Поройлиев, Е. Кинова и А. Гудев.</i> Роля на ендотелната дисфункция и автономната нервна система в оценката на риска при пациенти с остър коронарен синдром	31

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

<i>А. Кънева-Ненчева, Г. Де Ферари, П. Шварц, Л. Кроти, И. Кожухаров и М. Цонзарова.</i> Катехоламинергична полиморфна камерна тахикардия – клиничен случай и обзор на литературата	46
---	----

CONTENTS

REVIEWS

<i>Pl. Gatzov.</i> Catheter renal denervation – a new method for treatment of severe arterial hypertension	5
<i>L. Demirevska and I. Daskalov.</i> Echocardiographic predictors of atrial fibrillation	13
<i>Z. Ramsheva and K. Ramshev.</i> Laboratory diagnostics of heart failure. The role of natriuretic peptides in the diagnostics of heart failure and some other pathological conditions	22

ORIGINAL ARTICLES

<i>A. Postadjian, G. Atanasova and V. Chilova.</i> "Drive-Bulgaria": direct renin inhibitor, Aliskiren effectiveness, safety and tolerability in patients with arterial hypertension in a real world setting	30
<i>T. Kurteva, D. Somleva, N. Spasova, N. Poroiliev, E. Kinova and A. Goudev.</i> The role of endothelial dysfunction and autonomic nervous system activity for risk assessment in patients with acute coronary syndrome	31

CASE REPORTS

<i>A. Kaneva-Nencheva, G. De Ferari, P. Schwartz, L. Crotti, I. Kozuharov and M. Tzonzarova.</i> Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia – case report and review of the literature	46
---	----

СП. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ



ИЗДАНИЕ НА
ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ

ISSN 1310 – 7488

Списанието се обработва във:

Ексерпта Медика

БД Българска медицинска литература

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

Стилова редакция и корекция: Св. Цветанова

Редакция на англ. резюмета: д-р М. Ванкова

Страниране: Д. Александрова

Дизайн на корица: Д. Николова

Печатни коли: 7

Печат: "Манта принт" ООД

ЗА СПИСАНИЕТО

СПИСАНИЕТО И ПРИЛОЖЕНИЕТО излизат четири пъти годишно. Обемът на списанието е до 80 стр., а на приложението – до 32 стр.; реклами – пълноцветни; корица цветна.

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

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

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

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

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

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

ПУБЛИКАЦИЯТА трябва да съдържа:

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

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

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

град (държава) – на български и английски език;

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

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

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

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

ИЛЮСТРАТИВНИЯТ МАТЕРИАЛ (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. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). Пример: Wilkinson, A. H. Evaluation of the transplant recipient. – In: Handbook of Kidney Transplantation. 2nd ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 1996, 109-122.

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

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

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ РЕКЛАМОДАТЕЛИТЕ

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

КАТЕТЪРНА БЪБРЕЧНА ДЕНЕРВАЦИЯ – НОВ МЕТОД ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ТЕЖКАТА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

Пл. Гацов

Клиника по кардиология, УБ „Лозенец“, МФ, СУ „Св. Кл. Охридски“ – София

CATHETER RENAL DENERVATION – A NEW METHOD FOR TREATMENT OF SEVERE ARTERIAL HYPERTENSION

Pl. Gatzov

Clinic of Cardiology, UH “Lozenets”, University of Sofia “Sv. Kl. Ohridski” – Sofia

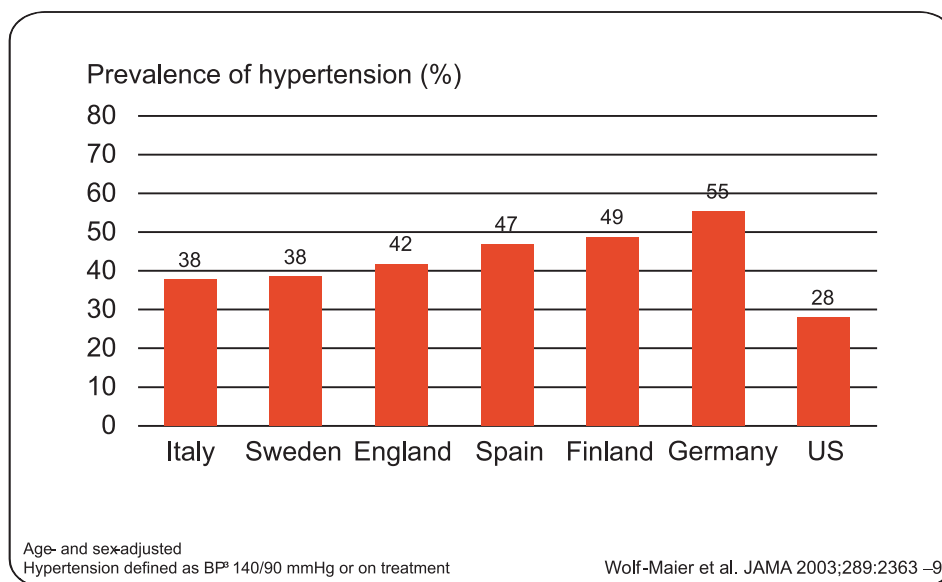
- Резюме:** Артериалната хипертония (АХ) е между най-разпространените хронични заболявания в съвременния свят и е основен рисков фактор за сърдечно-съдова заболяемост и смъртност. Въпреки големия брой медикаменти за лечението ѝ, много от болните не достигат прицелните нормални стойности на артериалното си налягане. При значителна част от тях то остава високо, независимо от приема на множество медикаменти във високи дози. Ролята на симпатиковата нервна система и по-специално на повишената симпатикова инервация на бъбреците в патогенезата на АХ е доказана отдавна. Хирургичната симпатикова денервация на бъбреците в днешни дни е изоставена поради честите периперативни усложнения и неприемливо високите нива на смъртност. Нови катетър-базирани техники за симпатикова ренална денервация навлязоха през последните няколко години в клиничната практика. Няколко първоначални проучвания с тях показват съществено и дълготрайно понижение на стойностите на артериалното налягане, при нисък перипроцедурен риск. Окуражаващи са също така резултатите от резултатите им и при болни, които имат АХ и други заболявания, като захарен диабет и метаболитен синдром. Очакват се резултатите от множество провеждащи се проучвания за изясняване безопасността и ефективността на тези нови лечебни методи при болните с тежка АХ.
- Ключови думи:** артериална хипертония, резистентна артериална хипертония, симпатикова нервна система, катетърна ренална симпатикова денервация
- Адрес за кореспонденция:** Доц. Пламен Гацов, д.м., Клиника по кардиология, УБ „Лозенец“, МФ, СУ „Св. Кл. Охридски“, ул. „Козяк“ № 1, 1407 София, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

-
- Summary:** Arterial hypertension is one of the most widespread chronic diseases in the modern world and a main risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. In spite of the big number of available medications for its treatment, many of the patients do not reach the targeted normal values of their arterial pressure. In significant part of them it remains high, in spite of the intake of many medications in maximal doses. The role of sympathetic nervous system, and especially the increased sympathetic innervation of the kidneys, has been established in arterial hypertension pathogenesis for a long time. Surgical sympathetic renal denervation nowadays has been abandoned, because of high degree of complications and unacceptable rate of mortality. New catheter-based techniques for sympathetic renal denervation have been applied in clinical practice in the last several years. Some previous studies with them have shown substantial and long-lasting decrease of arterial pressure with low periprocedural rate of complications. Encouraging are the results of their use in patients with arterial hypertension and other diseases, such as diabetes mellitus and metabolic syndrome. Results of many current trials are expected to determine the safety and efficacy of those new therapeutic modalities in patients with severe arterial hypertension.
- Key words:** arterial hypertension, resistant arterial hypertension, sympathetic nervous system, catheter renal sympathetic denervation
- Address for correspondence:** Assoc. Prof. Plamen Gatzov, MD, PhD, Cardiology Clinic, UH “Lozenets”, Medical Faculty, University of Sofia “Sv. Kl. Ohridski”, 1, Koziak St., 1407 Sofia, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

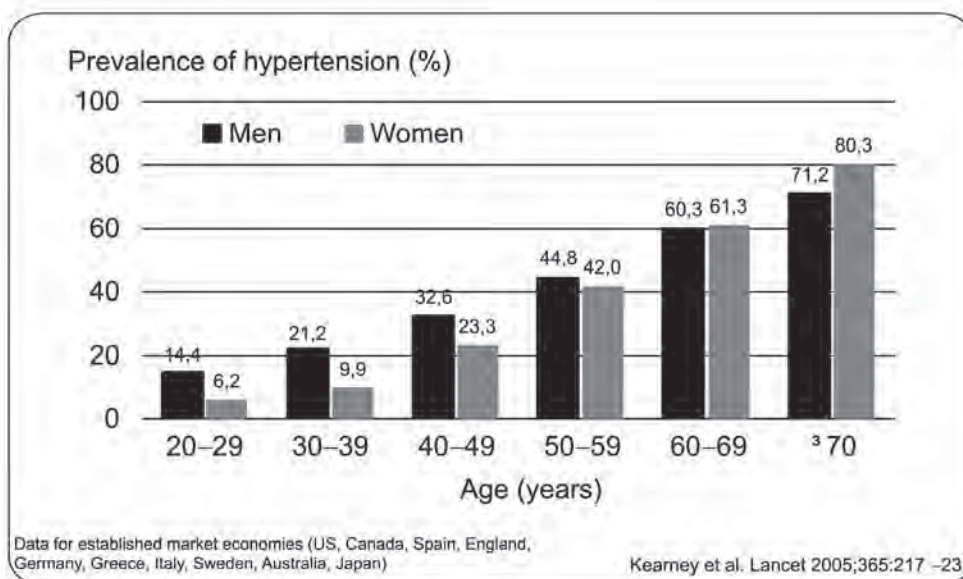
Увод

Есенциалната артериална хипертония (АХ) е едно от най-разпространените хронични заболявания в съвременния свят и нейната честота, според някои прогнози ще продължи да нараства. От АХ страдат около 25% от възрастното население на Европа и САЩ (около 58 млн. души) (фиг. 1). Още 25% са в предхипертоничен стадий [9]. Над 50% от хората над

60 г. в тези райони имат АХ [21]. В САЩ АХ е по-честа при афроамериканците и е с 10-15% по-честа при мъжете. Разликата мъж-жени след 50 г. започва да се стопява [10] (фиг. 2). АХ е по-честа в градските, отколкото в селските райони. За САЩ и ЕС това е най-честото хронично заболяване и най-честата причина за посещения при лекар, с едни от най-много предписвани лекарства.



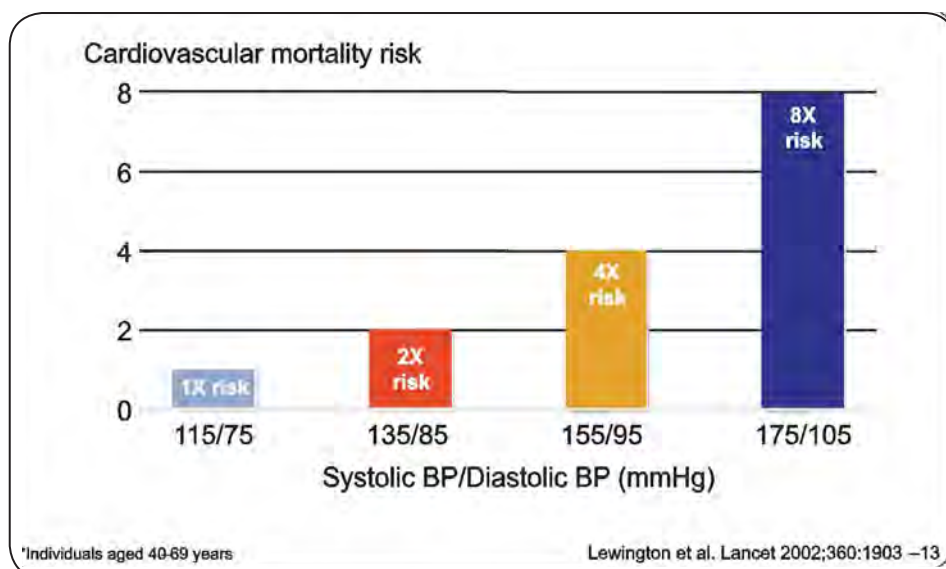
Фиг. 1. Честота на АХ в САЩ и Европа при възрастни от 35 до 64 год.



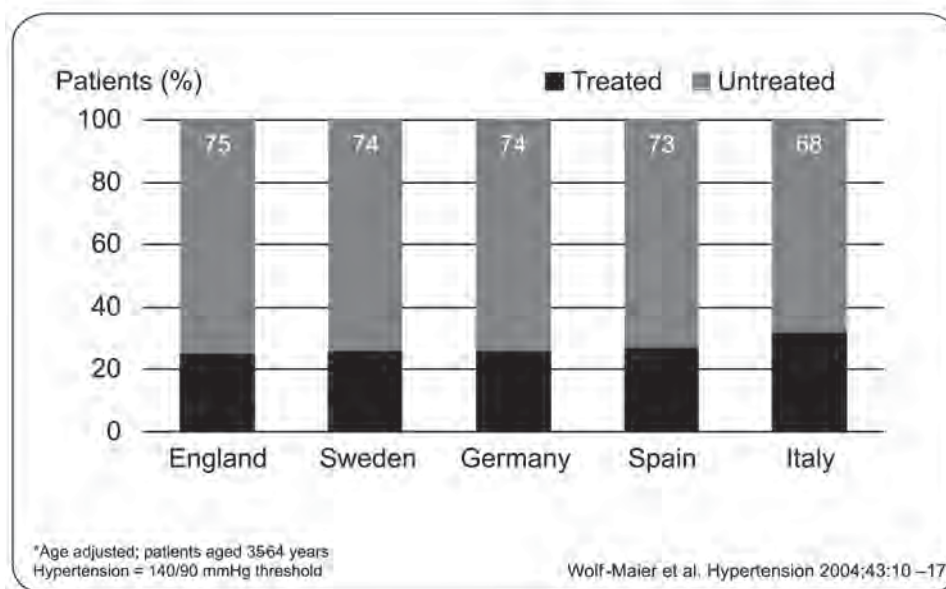
Фиг. 2. Честота на АХ по възраст и пол

Едновременно с това, АХ е един от най-важните рискови фактори (РФ) за сърдечно заболяване и мозъчен инсулт и по този начин – една от най-честите причини за смърт. Рискът от сърдечно-съдови усложнения се удвоява с всяко нарастване на систолното АН с 20 mm Hg и на диастолното АН с 10 mm Hg [11] (фиг. 3).

Въпреки тези данни и лесния начин за нейното диагностициране, само 1/3 от болните с АХ се лекуват адекватно [22] (фиг. 4). При известен процент от тях, независимо от редовния прием на няколко медикамента, стойностите на АН остават високи – това е т.нар. резистентна на лечение АХ.



Фиг. 3. Рискът от сърдечно-съдова смъртност се удвоява с всеки 20/10 mm Hg (нарастване на САН и ДАН)



Фиг. 4. Процент на болните, лекувани/нелекувани за АХ в Европа

РОЛЯ НА СИМПАТИКОВАТА НЕРВНА СИСТЕМА В ПАТОГЕНЕЗАТА НА АХ

Симпатиковата нервна система (СНС) има основна роля в регулацията на сърдечно-съ-

довата система. Повишената симпатикова активност води до увеличение на артериалното налягане, посредством отделяне на норадреналин от симпатиковите нервни окончания и влияние върху бъбрека, който в отговор отделя

ренин и задейства ренин-ангиотензин-алдостероновата каскада (фиг. 5). Крайният ефект е повишен артериален съдов тонус и задръжка на натрий и вода [3]. Освен за артериалната хипертония повишеният тонус на СНС има значение и за развитието на състояния като мета-

болитен синдром, инсулинова резистентност, сънна апнея и др. Повишената симпатикова активност води до инсулинова резистентност, а от своя страна хиперинсулинемията води до повишена симпатикова активност, което затваря порочния кръг [14].



Фиг. 5. Роля на симпатиковата нервна система и ренин-ангиотензин-алдостероновата система в патогенезата на артериалната хипертония

Роля на бъбречната симпатикова инервация за развитието на АХ

Симпатиковата инервация на бъбрека включва еферентни влакна, достигащи до юкстагломерулния апарат, и аферентни влакна. При болните с есенциална АХ е установена повишена активност по еферентните симпатикови влакна, доказана посредством повишени нива на норадреналин в бъбречните вени и увеличени по брой нервни импулси по тези влакна, с последваща повишена обратна модулираща активност на аферентните бъбречни сетивни нерви [2, 17]. Schlaich и сътр. доказват експериментално, че реналната симпатикова денервация при болен с високостепенна резистентна на лечение АХ, освен до нормализиране на АН, води и до намаляване с до 75% на отделения от бъбреците норадреналин, с 50% на ренина, увеличаване с 50% на бъбречния

кръвоток и нормализиране на изходно трикратно повишената мускулна симпатикова нервна активност [18].

Хирургична симпатикова денервация

Хирургичната симпатикова денервация е използвана от десетилетия с цел повишаване на кръвотока към определени органи. Така например, симпатиковата денервация на сърцето и до днес е елемент от оперативното лечение при исхемична болест на сърцето – аортокоронарния байпас. Хирургичната бъбречна симпатектомия е въведена за лечение на АХ за пръв път през 1933 г. [7]. Въпреки окуражаващите резултати с понижаване на АН и намаляване на 5-годишната смъртност, този вид лечение понастоящем е изоставено поради високата периперативна смъртност (около 4%).

КАТЕТЪРНА БЪБРЕЧНА СИМПАТИКОВА ДЕНЕРВАЦИЯ

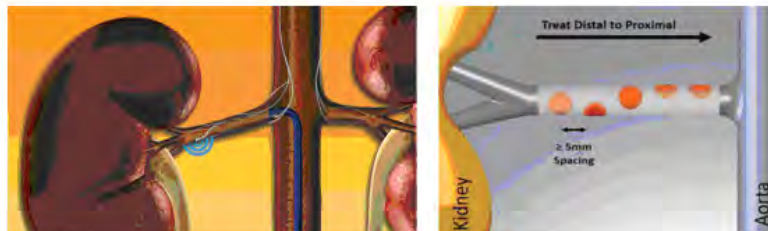
Разположението на симпатиковите нерви около аортата (идващи от T10 – L2 сегменти) и продължаващи в адвентицията на бъбречните артерии ги прави потенциално достижими за вътресъдни катетърни интервенции. Разработени са различни техники, чиято цел е увреждане на симпатиковите бъбречни нерви, тяхното фиброзиране и намаляване на симпатиковите нервни импулси към бъбрека. Чрез управляеми катетри, катетри тип „кошче“ или балон-катетри вътрелуменно откъм ендотелната повърхност на артериите се подават различни физични фактори – радиочестотен ток, ултразвук, охлаждане и т.н., с цел увреждане проводимостта на симпатиковите нервни влакна. Процедурата се провежда и в двете артерии.

СИСТЕМАТА SYMPPLICITY НА MEDTRONIC – ARDIAN

1. Основни данни

Понастоящем най-разпространена е системата за радиочестотна катетърна симпатикова денервация Symplicity на фирма Medtronic, Inc. (Minneapolis, САЩ) (по-рано – ARDIAN). Тя се състои от собствен генератор за радиочестотен ток и управляем, гъвкав катетър за апликиране на енергията в бъбречните артерии [16] (фиг. 6). Целта е да се направят няколко (от 4 до 6) апликации на радиочестотна енергия („изгаряния“) във всяка бъбречна артерия, като по този начин се унищожат известно количество симпатикови нервни влакна. Показани за процедурата засега са болни с трудно овладяема, резистентна на медикаментозното лечение артериална хипертония.

Renal Nerve Anatomy Allows a Catheter-Based Approach



- Standard interventional technique
- 4-6 two-minute treatments per artery
- Proprietary RF Generator
 - Automated
 - Low-power
 - Built-in safety algorithms



Фиг. 6. Системата за ренална радиочестотна симпатикова денервация Symplicity на Medtronic – ARDIAN

А. Показания:

При първите проучвания – Symplicity HTN 1 и 2, включващите критерии са били:

- възраст > 18 г.
- систолно АН > 160 mm Hg
- лечение с 3 и повече антихипертензивни медикамента (в това число диуретик)

– без промяна в лечението поне 2 седмици преди включване в проучването.

Б. Противопоказания:

- бременност
- бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 45 ml/min)

- диаметър на бъбречната артерия < 4 mm и дължина под 20 mm

- значими изменения в бъбречните артерии
- стенози, фибро-мускулна дисплазия, предходно стентирание

- няколко артерии, кръвоснабдяващи един бъбрек

- хемодинамична нестабилност, значим сърдечен порок, преживян мозъчен инсулт в предходните 6 месеца [19, 20].

Съществуват обаче съобщения за успешно извършени ренални денервации и при болни с бъбречна недостатъчност, няколко бъбречни артерии [5], предходно стентирание на артериите [23] и дори денервация през фалшивия лумен, посредством фенестрация, при болен с аортна дисекация тип В [4].

2. Практически стъпки по извършването на процедурата

Пациентът се подготвя стандартно за сърдечна катетеризация. Прилага се лека до умерена седация (мидазолам 1-3 mg i.v.). През дясната (или лявата) феморална артерия се въвежда къс водещ ренален 6 F катетър при хоризонтален ход на бъбречните артерии или водещ катетър тип IMA (internal mammary artery) при низходящ ход. От генераторът за радиочестотен ток до предварително обръсната част от бедрото на пациента се свързва полярен кабел. Аблационният катетър се свързва с генератора за радиочестотен ток. Самият катетър е с дължина 108 cm, с ръкохватка, на която има бутон за дистанционно огъване на предните около 2 cm от катетъра и възможност за въртене по оста, със сигнално „щракване” на всяко завъртане на 45 градуса. Венозно се инжектира нефракциониран хепарин, като се цели достигане на активирано време на съсирване (ACT) над 250 s. През водещия катетър аблационният катетър се въвежда в бъбречната артерия, първоначално дистално, като радио контрастният му край трябва да е на не по-малко от 5 mm от бифуркацията на артерията. За по-добра визуализация на цялата артерия може да се използват коси проекции – 20 градуса дясна коса за дясната бъбречна артерия и съответно 20 градуса лява – за лявата. В артерията се инжектира 200 µg нитроглицерин. Интравенозно се инжектира опиатен аналгетик – фентанил или морфин. След

осъществяване на добър контакт със съдовата стена, генераторът се включва посредством педал на пода или бутон до дисплея. Подаването на радиочестотната енергия трае максимум 2 min и може да бъде автоматично прекъснато по-рано при преминаване на максимално допустимата температура или съпротивление. Радиочестотният генератор отчита няколко показателя: съпротивление (импеданс) на върха на аблационния катетър (в омове), промяна на съпротивлението по време на процедурата (в %), мощност на отделяната енергия (във ватове), температура на върха на катетъра (градуци по Целзий) и времето оставащо до края на процедурата (в секунди). Апаратът е настроен да поддържа подавана мощност не повече от 8 W. По време на подаването на енергията не се допуска промиване, инжектиране на контрастно вещество или преместване на катетъра. Всяка следваща точка на апликиране се избира проксимално на поне 5 mm от предходната, в спираловиден порядък или на принципа последователно горе и след това долу. Не се препоръчва двукратна апликация в една и съща точка. След 4 до 6 апликации, процедурата продължава по описания начин в другата бъбречна артерия. При силна болка се прилага още аналгетик, а при особено силна болка може до се прибегне до обща анестезия. При изява на тежка вагална реакция се прилага атропин. След последната радиочестотна апликация се прави контролна ангиография във всяка от артериите. Нормална находка е установяването на известни неравности на лумена на артерията, които при контролна ангиография през следващите седмици и месеци изчезват. По време на процедурата има постоянна интравенозна инфузия на физиологичен серум. Цели се минимално количество на контрастното вещество, инжектирано в двете артерии, като за целта може контрастът да се разрежи 1:1 с физиологичен разтвор [15]. През следващите часове и дни болният се проследява за състоянието на съдовия достъп, на бъбречната функция и стойностите на артериалното налягане. Обичайно артериалното налягане спада в продължение на следващите седмици и месеци и ефектът се задържа (и в

някаква степен увеличава) през следващите години, съгласно първоначалните проучвания.

3. Клинични проучвания

Няколко проучвания докладват първоначалните положителни резултати от реналната денервация. В Symplicity HTM 1, проведено в 19 центъра в Европа, Австралия и САЩ, са били включени 153-ма болни. Средното систолно артериално налягане в началото е било $176/98 \pm 17/15$ mm Hg, при средно 5 антихипертензивни медикамента. Редукцията на артериалното налягане е с $20/10$ mm Hg на първия месец, до $32/14$ mm Hg на 24-тия месец от терапията [19]. Усложненията са били редки – при трима болни са възникнали псевдоаневризми на пункционните места и при един – дисекация на бъбречната артерия, третирана успешно със стентирание. В следващото Symplicity HTM 2 проучване 106 болни от Европа и Австралия са били рандомизирани за ренална денервация (54 болни) или за конвенционално антихипертензивно лечение (52 болни). Болните са проследени за 6 месеца. При тези с ренална денервация артериалното налягане се е понижило с $32/12$ mm Hg, докато в контролната група не се е променило [20]. Петима от лекуваните с денервация болни не са показали съществено понижение на АН (неотговарящи на терапията). Symplicity HTM 3, което се провежда в момента в САЩ планира да включи 530 болни от 90 центъра [6].

Нови системи за ренална денервация

Друга система за ренална денервация е разработена от St. Jude Medical Inc. (St. Paul, MN, USA) и е наречена **EnligHTN**. Тя представлява генератор за радиочестотен ток и катетър с четири спирално разположени точки за апликация на енергията, премонтирани върху нещо като кошничка. Катетърът е съвместим с 8 Fr водещ катетър и е наличен в два диаметъра – 6 и 8 mm. Денервацията е еднократна за всяка артерия с продължителност 90 секунди, като по този начин се скъсява общата ѝ продължителност. Температурата, достигана в точките на контакта с артерията, е 75°C . Първоначалните резултати от протичащото в момента проспективно проучване с тази система **ARSENAL**, са окуражаващи [6].

Системата **Vessics V2** на Vesix Vascular Inc, САЩ, използва балон, с разположени 8 двойки електроди, които се надува с ниско налягане (3 atm.) в бъбречната артерия. Балоните са в четири различни диаметъра – 4, 5, 6 и 7 mm. Прилагането на енергията е за 30 секунди във всяка артерия, като температурата в точките на контакт е 68°C . Понастоящем протича проучването **REDUCE-HTN** за оценка на безопасността и ефективността на този тип система [8].

Друга основана на раздуващ се балон система е **OneShot** на Covidien, Campbell, САЩ. Тя се състои от радиочестотен генератор и постоянно промиващ се неразтеглив балон за ниско налягане, с монтиран върху него спираловиден монополярен сребърен електрод [1, 16]. При тази система, както и при предходните две, има еднократно приложение на енергията, без движение на електрода в артерията. Първите резултати от приложението ѝ са положителни [6].

Celsius ThermoCool е криоаблационна система на Biosense Webster Inc., САЩ. Тя включва 7 Fr иригационен катетър с 4 охлаждащи електрода. Охлаждането става посредством постоянно промиване на електрода със студен разтвор. Първоначалните резултати от приложението на системата при 10 болни с неконтролирана АХ показват съществено понижение на артериалното налягане. Заедно с криоаблационната система **Chilli II** двете са обект за изследване на безопасност и ефективност в проучването **SAVE**, планиращо набирането на 500 болни до декември 2015 г. [6].

Разработени са и системи за ултразвукова катетърна ренална денервация. **PARADISE** (ReCor Medical, САЩ) използва 6 Fr балон катетър, с монтиран в него ултразвуков трансдюсер. Излъчваният ултразвук загрева стената на артерията, докато изпълнението с течност балон постоянно охлажда ендотелната повърхност на съда. Прави се еднократна апликация във всяка от артериите [12]. Безопасността и ефективността на системата е обект на протичащото понастоящем проучване **REALISE**. Друга ултразвукова система е **TIVUS** (Cardiosonic, Израел), която излъчва ултразвукова енергия към стената на артерията, без пряк контакт с нея, като по този начин се избягва потенциал-

но увреждане на стената. Сравнително малките ѝ размери позволяват третирането на къси бъбречни артерии с ранни разклонения. Първоначалните тествания при животни дават обнадеждаващи резултати. Ултразвуковият катетър **Kona** (Medical Inc. Bellevue, САЩ) използва ултразвук с нисък интензитет и външна система за изобразяване и проследяване ефекта от лечението. Системата е във фаза на предклинично проучване [6].

РЕНАЛНА СИМПАТИКОВА ДЕНЕРВАЦИЯ И ГЛЮКОЗЕН МЕТАБОЛИЗЪМ

Ефектът на реналната денервация върху глюкозния метаболизъм е тестван в пилотно проучване при 50 болни с резистентна на медикаментозно лечение артериална хипертония и захарен диабет. На 37 от болните е приложена ренална денервация, а на 13 – стандартно медикаментозно лечение. Освен понижението на артериалното налягане с 28/10 mm Hg и 32/12 mm Hg съответно на първия и третия месец от лечението, в третиранта група е установено сигнификантно понижение на стойностите на кръвната захар на гладно, нивто на инсулина и С-пептида в кръвта, както и стойностите на кръвната захар при орален глюкозотолерантен тест [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Катетърната симпатикова ренална денервация е нов метод за лечение при болни с трудно овладяема, резистентна на медикаменти артериална хипертония. Първоначалните резултати от приложението ѝ в клинични условия са повече от окуражаващи, със съществено и трайно понижение на артериалното налягане, без значим перипроцедурен риск и без отдалечени нежелани ефекти. Нови терапевтични системи, базиращи се на различни технологии, са във фаза на тестване в клиничната практика. Методиката показва обещаващи първоначални резултати и при други заболявания като захарен диабет, метаболитен синдром и т.н. В ход са редица многоцентрови проучвания за потвърждаване на безопасността и ефективността на този нов метод на лечение при тази високорискова група болни.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Ahmed, H., P. Neusil, J. Skoda et al. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension. – *JACC Cardiovasc. Interv.*, **5**, 2012, 758-765.
2. Converse, R. I., T. N. Jacobson, R. D. Toto et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. – *N. Engl. J. Med.*, **327**, 1992, 1912-1918.
3. Esler, M., G. Jennings et G. Lambert. Noradrenalin release and the pathophysiology of primary human hypertension. – *Am. J. Hypertens.*, **2**, 1982, 140S-146S.
4. Even, S., F. Mahfoud et M. Bohm. First in human experience percutaneous renal denervation through a false lumen fenestration in aortic dissection type B. – *Eurointervention*, **8**, 2013, 1110.
5. Fontena, A., J. A. Garcia-Donaire, F. Hernandez et al. Management of resistant hypertension in a multidisciplinary unit of renal denervation. Protocol and results. – *Rev. Esp. Cardiol.*, 2012.
6. Fontena, A. et L. Unzue. Renal denervation in the treatment of resistant hypertension: past, present and the future of the technique. – *Cardiol. Int.*, **14**, 2013, № 1, 23-28.
7. Grimson, K. S. The surgical treatment of hypertension: collective review. – *Sur. Gynecol. Obstet.*, **75**, 1942, 421.
8. Hoppe, U. Clinical experience with Vesix Vascular balloon renal denervation catheter. Abstract presented at the 2012th annual scientific session of the European Association of percutaneous Cardiovascular Interventions. May 17, 2012, Paris, France.
9. JNC 7 – Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; 2003.
10. Kearney, P. M., M. Welton, K. Reynolds et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. – *Lancet*, **365**, 2005, 217-223.
11. Lewington, S., R. Clarke, N. Qizilbash et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. – *Lancet*, **360**, 2002, 1903-1913.
12. Mabin, T., M. Sapoval, V. Cabane et al. First experience with endovascular ultrasound renal denervation for the treatment of resistant hypertension. – *Eurointervention*, **8**, 2012, 57-61.
13. Mahfoud, F., M. Schlaich, Iq. Kinderman et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension. A pilot study. – *Circulation*, **123**, 2011, 1940-1946.
14. Mancia, G., P. Bousquet, J. Elghozi et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. – *J. Hypertens.*, **25**, 2007, 909-920.
15. Medtronic – ARDIAN. Symplicity – renal denervation treatment for hypertension. Брошура и CD с упътване от производителя.
16. Ormiston, J. A., T. Watson, N. van Pelt et al. First-in-human use of the OneShot renal denervation system from Covidien. – *Eurointervention*, **8**, 2013, 1090-1094.
17. Schlaich, M. P., E. Lambert, D. M. Kaye et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake and angiotensin neuromodulation. – *Hypertension*, **43**, 2004, 169-175.
18. Schlaich, M. P., P. A. Sobotka, H. Krum et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. – *N. Engl. J. Med.*, **361**, 2009, 932-933.
19. Symplicity HTM 1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. Durability of blood pressure reduction out to 24 months. – *Hypertension*, **57**, 2011, 911-917.
20. Symplicity HTN 2 Investigators. Renal Sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension. – *Lancet*, **376**, 2010, 1903-1909.
21. Wolf-Maier, K., R. S. Cooper, J. R. Banegas et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. – *JAMA*, **289**, 2003, 2363-2369.
22. Wolf-Maier, K., R. S. Cooper, H. Kramer et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. – *Hypertension*, **43**, 2004, 10-17.
23. Ziegler, A. K., J. Franke et S. C. Bertog. Renal denervation in a patient with prior renal artery stenting. – *Cathet. Cardiovasc. Interv.*, **81**, 2013, 342-345.

ЕХОКАРДИОГРАФСКИ ПРЕДИКТОРИ ЗА ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

Л. Демиревска и И. Даскалов

Клиника по кардиология, Военномедицинска академия – София

ECHOCARDIOGRAPHIC PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION

L. Demirevska and I. Daskalov

Clinic of Cardiology, Military Medical Academy – Sofia

Резюме: Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честата тахиаритмия в клиничната практика и е свързано с повишена болестност и смъртност. Предсказването на тази аритмия може да помогне за изработването на превантивни стратегии. В основата на ПМ стои структурното и електрическо ремоделиране на предсърдията. С ехокардиография могат да се идентифицират нарушения, които са свързани с повишен риск от ПМ. Такива са увеличението на лявото предсърдие и левокамерната маса, диастолната и систолната дисфункция, нарушенията в предсърдната механика и провеждане.

Ключови думи: предсърдно мъждене, ехокардиографски предиктори, предсърдно ремоделиране

Адрес

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

Summary: Atrial fibrillation (AF) is the most common tachyarrhythmia in clinical practice, which is associated with increased morbidity and mortality. The prediction of this arrhythmia would be beneficial to perform a working strategy. Electrical and structural remodeling of the atria are the basis of AF. Echocardiography would be helpful to identify specific pathology related to increased risk of AF, such as dilation of the left atrium and the left ventricular mass, diastolic and systolic dysfunction, as well as disturbances of the atrial conduction and mechanical function.

Key words: atrial fibrillation, echocardiographic predictors, atrial remodeling

Address

for correspondence: L. Demirevska, MD, Clinic of Cardiology, Military Medical Academy, 3, Sv. G. Sofiyski St., 1606 Sofia

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честото ритъмно нарушение в клиничната практика и може да доведе до животозастрашаващи усложнения, като инсулт и сърдечна недостатъчност. Води до повишена болестност и смъртност. Изработването на стратегии за първична профилактика е свързано с идентифицирането на рисковите фактори за развитие на ПМ. Артериалната хипертония (АХ), застойната сърдечна недостатъчност (СН), миокардният инфаркт, клапните сърдечни заболявания, захарният диабет и хипертиреозидизмът са с доказана връзка за появата на

ПМ. Други, не така ясно очертани фактори, са хроничната обструктивна белодробна болест, синдромът на апнея по време на сън, затлъстяването и хроничната бъбречна недостатъчност. В основата на всички тези състояния стои електрическото и структурното ремоделиране на предсърдията [15]. С напредването на възрастта също се наблюдават промени в предсърдията. Сегашните данни обаче подкрепят теорията, че по-скоро те са отражение на клинични състояния, които често съпровождат остаряването, отколкото на ефекта на самото стареене самостоятелно.

Лявата предсърдие (ЛП) проявява три важни хемодинамични функции: контрактилна (15-30% от левокамерното пълнене), резервоарна (събира пулмоналния венозен кръвоток по време на камерната систола) и проводна (кондуитна – преминаване на кръвотока от лявото предсърдие към камерата по време на ранното диастолно пълнене) [13]. Предсърдната функция е силно зависима от левокамерната (ЛК) функция и участва в поддържането на оптималното състояние на сърцето. ЛП модулира ЛК пълнене чрез функцията му на резервоар, тръбопровод и помпа. То има централна роля в поддържането на оптимален сърдечен дебит при нарушена ЛК релаксация и къмплайънс. Промените в ЛК довеждат до ЛП ремоделиране. При ЛК диастолна дисфункция помпената и резервоарната функция на предсърдието се увеличават, а проводната функция намалява. При напреднала диастолна дисфункция и високо налягане на ЛК пълнене, ЛП налягане се повишава и предсърдието служи основно като кондуит. С възрастта проводната функция на ЛП се понижава, докато левопредсърдната резервоарна функция остава непроменена [28].

Чрез ехокардиография могат да се открият промени в предсърдията, които предсказват появата на ПМ. Такива са уголемяването на лявото предсърдие, задебеляването на левокамерната стена, увеличаването на ЛК маса, диастолната и систолната ЛК дисфункция. Чрез промени в тъканните скорости и в предсърдно-провеждане, определени чрез тъканен доплер-ехокардиография (ТДЕ) и новите методики, като strain rate и speckle tracking, могат да се диагностицират ранни субклинични нарушения в предсърдната функция [23, 34, 36, 38].

ОЦЕНКА НА ЛП РАЗМЕР, ПЛОЩ И ОБЕМ

Промените в ЛП могат да се открият във всички ехокардиографски позиции. ЛП дилатация е прекурсор за ПМ във Framingham Heart Study и в Cardiovascular Health Study [21]. Постепенното увеличение с 5 mm на предно-задния диаметър е свързано с 39% по-висок риск от поява на ПМ. Уголемяването на ЛП е свързано с хронифицирането на ПМ [6]. ЛП размери и обеми могат да се определят с едноразмерна (М-мод), двуразмерна (2D) и триразмерна

ехокардиография (3D). М-мод ехографията не представя достатъчно точно актуалния ЛП размер, поради асиметричност на промените и не се препоръчва като единствен параметър за оценка на големината на предсърдието. Двуразмерната ехокардиографията е по-прецизен метод (фиг. 1) [9].



Фиг. 1. Измерване на предно-заден ЛП диаметър

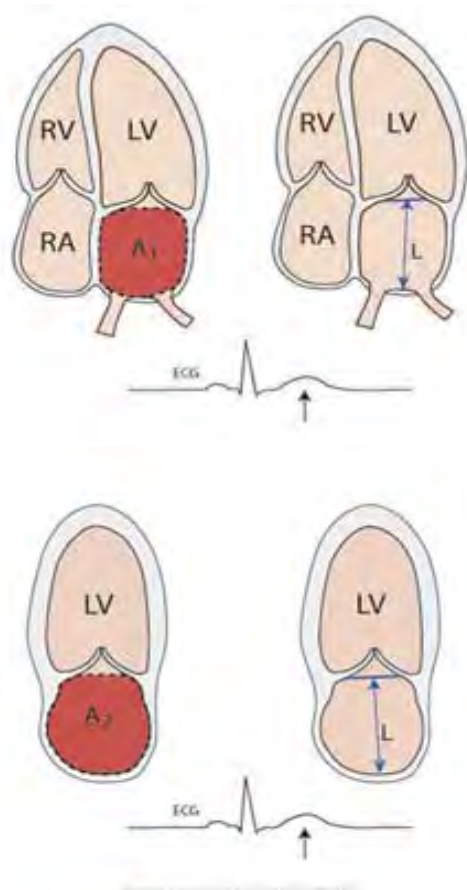
Площта на ЛП дава представа за големината му. Оценява се от апикална позиция в четири- и двукухинен срез. Нормалната му стойност е $\leq 20 \text{ cm}^2$ [16].

ЛП обем е по-надежден маркер за сърдечно-съдови усложнения, в сравнение с ЛП площ и размер [34]. Той отразява по-точно ЛП ремоделиране и е бил валидизиран с компютърна томография. Повишеният ЛП обем е отражение на повишеното налягане на ЛК пълнене при липса на вродено сърдечно заболяване, патология на митралната клапа и първична предсърдна патология. За оценка на обема се използват два метода без сигнификантна разлика между тях. Това са методът на Симпсън и методът площ/дължина [13]. Измерването при двата метода се извършва в две равнини от апикална позиция в четири- и двукухинен срез (фиг. 2). За изчисление на обема на ЛП по метода площ/дължина се използва формулата:

$$\text{Обем ЛП} = (0.85 \times A_1 \times A_2) / L$$

Където A_1 е ЛП площ от апикална 4-кухинна позиция, A_2 – ЛП площ от апикална 2-кухинна

позиция, L е средноаритметичната стойност на дължината на предсърдието от 2- и 4-кухинните позиции.



Фиг. 2. Измерване на ЛП обем чрез метода площ/дължина

Измерват се т.нар. ЛП фазови обеми. Максималният обем (Vol_{max}) се измерва точно преди отварянето на митралната клапа. Минималният обем (Vol_{min}) се измерва преди затварянето на митралната клапа след р-вълната, а обемът точно преди предсърдната контракция, измерен в началото на Р-вълната на ЕКГ е Vol_p . Рутинно за оценка на ЛП се използва максималният обем. Индексираният спрямо телесната повърхност обем на ЛП се приема за по-сензитивен показател. Той може да бъде сравнен с *гликирания хемоглобин при диабетниците* като отражение на хронични хемодинамични състояния [7]. Нормални стойности за максимален обем са $22 \pm 6 \text{ ml/m}^2$, а за минимален обем – $9 \pm 4 \text{ ml/m}^2$. Индексираният ЛП обем $> 32 \text{ ml/m}^2$ е докладван като независим предиктор за ПМ и е свързан с петкратно уве-

личение на риска от аритмия в сравнение с $\leq 32 \text{ ml/m}^2$ [18, 27].

Чрез фазовите обеми може да се определят и няколко параметъра, показващи функцията на ЛП по време на отделните фази на функционирането му:

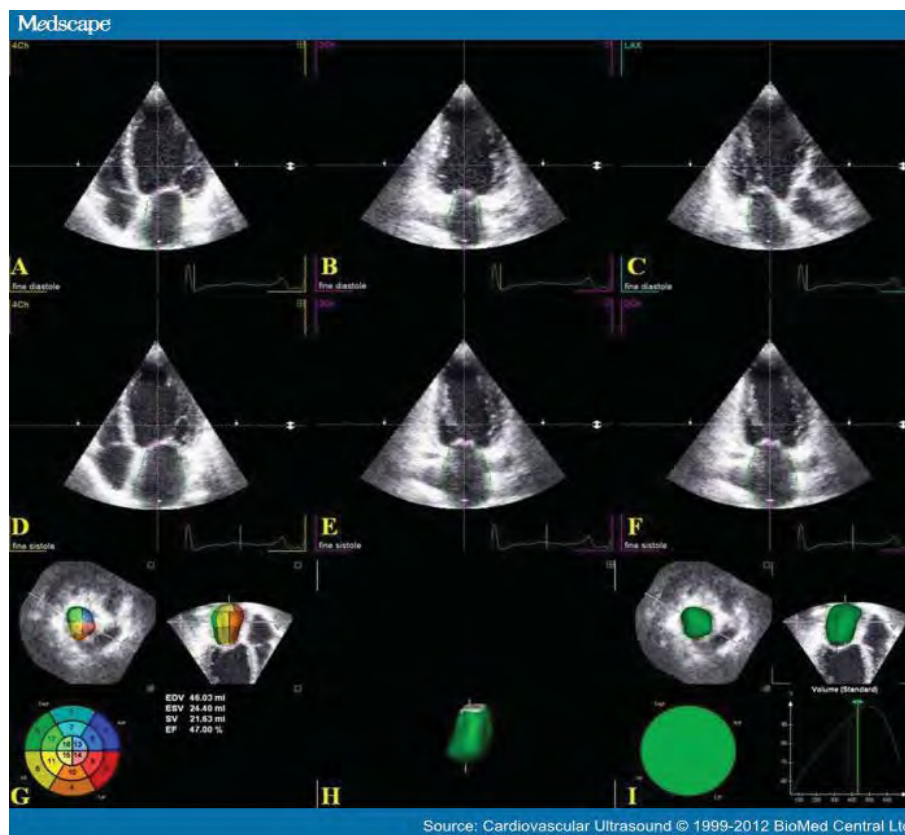
$$\text{ЛП индекс на разширение} = \\ = (Vol_{max} - Vol_{min})/Vol_{min} \times 100$$

$$\text{Фракция на пасивно ЛП изпразване} = \\ = (Vol_{max} - Vol_p)/Vol_{max} \times 100$$

$$\text{Фракция на активно ЛП изпразване} = \\ = (Vol_p - Vol_{min})/Vol_p \times 100$$

Фракцията на пасивно ЛП изпразване отразява проводната функция на предсърдието, фракцията на активно ЛП изпразване е израз на контрактилната функция, а предсърдният индекс – на разширение на резервоарната функция. Понижената ЛП резервоарна функция е свързана с повишаване на риска за ПМ, независимо от ЛП обем, ЛК фракция на изтласкване (ЛКФИ) и степените на диастолна дисфункция [1]. Основното ограничение на параметрите, определени от фазовите ЛП обеми, е невъзможността да се разграничи повишаването на ЛП функция, дължащо се на по-голямо количество приета и изтласкана кръв, от реалното увеличение на кмплайънса и контрактилността на ЛП [25].

Триазмерна (3D) ехокардиография в реално време носи по-точна информация за предсърдния размер, форма и обем [34]. Резултатите са сравними с магнитния резонанс на сърце. Определят се кривите на промяна на ЛП обем [17]. Могат да се определят и общата фракция на предсърдно изпразване, фракцията на активно предсърдно изпразване, фракцията на пасивно ЛП изпразване и предсърдният индекс на разширение [3, 19]. 3D ехокардиографията е с доказана ниска вариабилност при измервания от един и същ или различни изследователи, но не предлага допълнителна информация в сравнение с 2D (фиг. 3).



Фиг. 3. 3D ехокардиографска реконструкция на ЛП обем (ml) и ЛП фракция на изтласване (%). Очертаване на ендокарда в края на диастолата (A-C) и в края на систолата (D-F), оценка на ЛП ФИ (G), реконструкция на ЛП обем (H) и криви на ЛП време-обем (I)

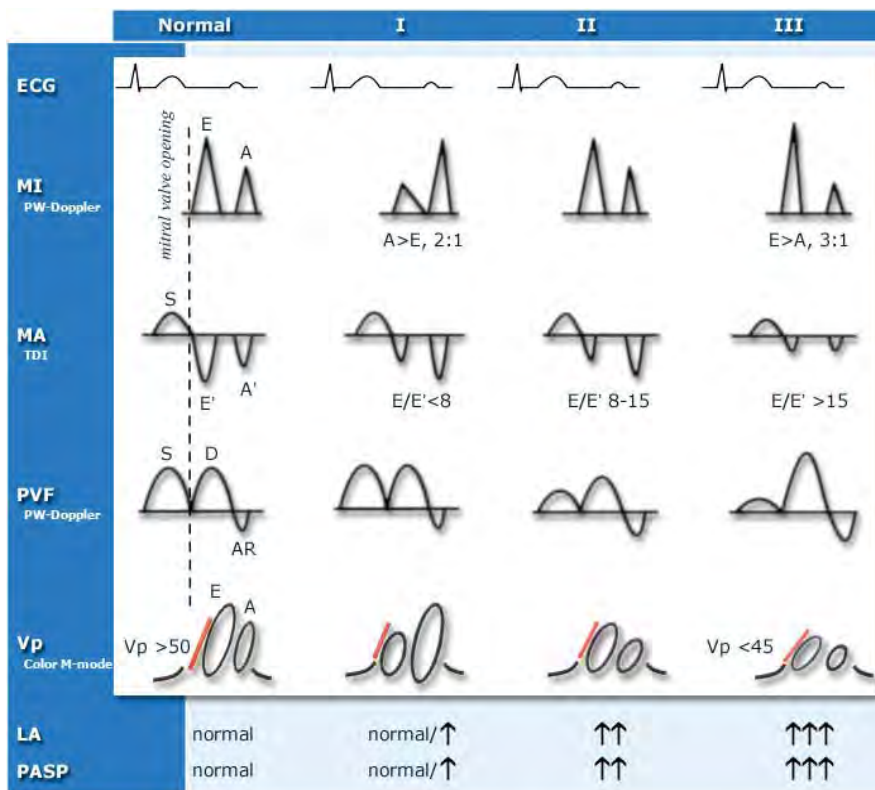
ЛК МАСА

Според Framingham Heart Study освен размерите на ЛП, повишената дебелина на ЛК стена и понижената ЛК фракция на съксяване също са предсказващи фактори за повишен риск от ревматично ПМ [38]. В голямо италианско проучване върху хипертоници освен възрастта, ЛК мускулна маса е единственият независим предиктор за ПМ. Всяко повишаване с 1 SD на ЛК мускулна маса води до 1.2 пъти по-висок риск от ПМ [24]. Отношението ЛК маса/височина ≥ 120 g/m ($p = 0.014$) е оценено като независим показател, предсказващ висок риск от ПМ [35].

ДОПЛЕРОВИ МЕТОДИ

С пулсов доплер на митралния и пулмоналния венозен кръвоток и чрез ТДЕ се изследва диастолната функция на ЛК. Диастолната сърдечна недостатъчност е независим предиктор за ПМ [35]. Чрез доплер на трансмитралния кръвоток може да се измерят скоростта, VTI и времето за децелерация (DT) на Е-вълната и

на А-вълната. Е-вълната отразява ранното пълнене, а А-вълната – предсърдната контракция. Скоростите на Е- и А-вълните не предсказват така добре появата на ПМ, както отношението им. Доплерът на пулмоналните вени участва в оценката на диастолната функция. Различават се четири различни компонента (две систолни скорости, диастолна скорост и скорост на обратния предсърден кръвоток). Освен втората систолна вълна, останалите скорости следват фазовите промени в ЛП налягане. Обратният предсърден кръвоток отразява помпената функция на предсърдието. Съществуват четири модела на диастолно пълнене на ЛК, които съответстват на степента на диастолната дисфункция: нормален, нарушена релаксация (I степен диастолна дисфункция), псевдонормализация (II степен) и рестрикция (III степен) [30] (фиг. 4). Съобразеният с възрастта 5-годишен риск за развитие на неклапно ПМ е съответно 1%, 12%, 14% и 21% за нормален модел, нарушена релаксация, псевдонормализация и рестриктивен модел на диастолно пълнене [32].



Фиг. 4. Оценка на диастолна дисфункция

Според проучване при 165 хипертоници е установено, че някои доплер-параметри, като E/Vp (отношението на скоростта на E към скоростта на пропация на кръвотока през митралната клапа Vp) и E/E' (отношението на E към скоростта на ранното диастолично пълнене E' от ТДЕ), могат да предсказват повишен риск от ПМ. E/E' корелира добре с ЛК налягане на пълнене и се използва като най-информативен единичен параметър за предсказване на ПМ [22, 29]. Двата показателя се използват при оценка на диастолната дисфункция като маркери за увеличено ЛП налягане. Като критични стойности за предсказване на ПМ при хипертоници за E/V(p) се определя стойност ≥ 1.7 (91% сензитивност, 88% специфичност), а за E/E' > 12 (98% сензитивност и 89% специфичност) [4].

Предсърдната фракция може да се изчисли като отношение на VTI на A-вълната и VTI на диастоличия трансмитрален кръвоток и е показател за повишен риск от ПМ [27]:

$$\text{Предсърдна фракция} = \frac{\text{VTI}_{\text{A-вълна}}}{\text{VTI}_{\text{митрален кръвоток}}}$$

Ограниченията на доплеровите параметри са свързани със зависимостта им от показатели като възрастта, сърдечната честота и състоянията на натоваарването [28].

ТЪКАНЕН ДОПЛЕР-ЕХОКАРДИОГРАФИЯ (ТДЕ)

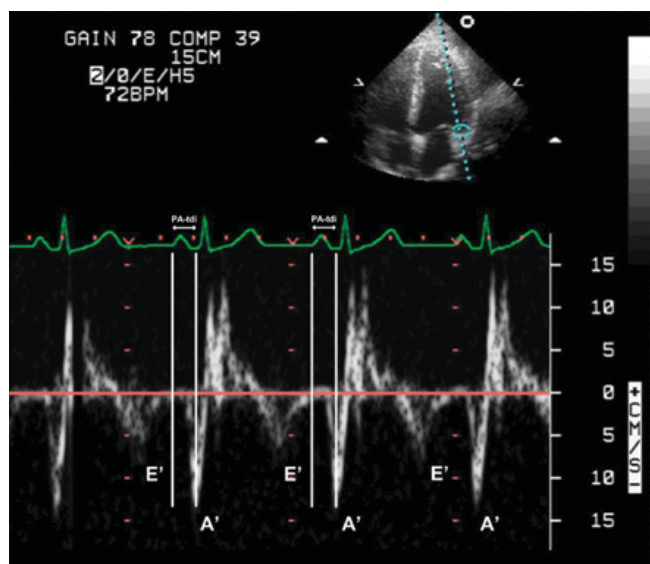
ТДЕ позволява количествено определяне на лонгитудиналните миокардни скорости и оценка на систолната и диастоличната функция. С този метод може да се установят субклинични нарушения. Вълната E' отразява ранното диастолично пълнене, а вълната A' – предсърдната контракция. Скоростите в близост до митралния клапен пръстен (МКП) са по-високи в сравнение с тези в горните сегменти на предсърдието. Измерванията се правят върху предсърдната част на МКП от 4-кухинна позиция. Изчисляват се като средно аритметични стойности на повече от 3 цикъла [8]. Ниските скорости на E' и A', измерени на ниво МКП, са свързани с по-висок риск от постоперативно ПМ [27].

Важен ехокардиографски показател, използван като предиктор за ПМ, е отношението E/(E'xS'). Скоростите на E' и S' (сistolната вълна

от ТДЕ) се определят като средно аритметични стойности от септалната и латералната част на МКП. Предимството на $E/(E' \times S')$ се отдава на възможността да се установи ЛК дисфункция при нормална ЛКФИ чрез понижените систолни скорости. Новопоявило се ПМ е по-често при пациенти с $E/(E' \times S') > 2.2$ (88% сензитивност, 77% специфичност). Този показател е добър предиктор за новопоявило се ПМ при пациенти със СН и превъзхожда E/E' , E' , S' или E взети поотделно, независимо от ЛКФИ, особено в случаите с E/E' в т.нар „сива зона„ (между 8 и 15) и тези с регионална дисфункция [14, 20].

НАРУШЕНИЯ В ПРЕДСЪРДНОТО ПРОВЕЖДАНЕ

Възрастта и подлежащо сърдечно заболяване могат да доведат до промени в предсърдното провеждане. Повишава се общото време на предсърдно провеждане. То е белег за настъпване на електрическо ремоделиране и също така съответства на степента на предсърдна фиброза [21]. Пряко отражение на това време е PA-TDI, или предсърдният електромеханичен интервал (още т.нар. електромеханично куплиране). Определя се чрез измерване на интервала от началото на р-вълната в отвеждане II от ЕКГ до пика на А'-вълната от ТДЕ на латерална предсърдна стена на ниво МКП. При други проучвания се измерва интервалът между началото на р-вълната и началото, вместо пика, на А'-вълната [12]. Резултатите за двата метода са подобни (фиг. 5).

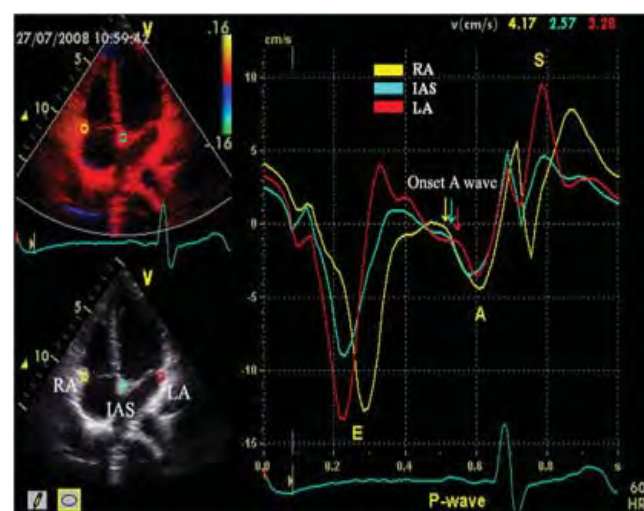


Фиг. 5. Измерване на PA-TDI интервал

По-дълъг PA-TDI интервал показва по-висок риск за поява на ПМ. Всяко негово повишаване с

10 ms е свързано с повишаване на риска от ПМ с 37-52% през следващите 2 години. Пациентите с $PA-TDI < 130$ ms изглежда са предпазени от развитие на ПМ. Пациенти с $PA-TDI > 165$ ms имат умерен риск за развитие на ПМ и са кандидати за първична профилактика. При стойност > 190 ms рискът е много висок [38]. PA-TDI интервалът е свързан положително с ЛП диаметър, ЛП обемен индекс, E' , DT и IVRT [2]. Удължава се при анамнеза за ПМ, АХ, диастолна дисфункция, уголемено ЛП и аортен корен, клапна болест и напреднала възраст [39]. При пациенти с висок индекс на телесна маса, при умерена и тежка обструктивна сънна апнея удълженият PA-TDI е ранен предиктор за изява на ПМ [18, 27, 39].

Чрез ТДЕ могат да се установят нарушения във вътрепредсърдното и междупредсърдното провеждане, т.е. данни за предсърдна асинхрония. Изследването се извършва от 4-кухинна позиция. Определя се интервалът от време между началото на Р-вълната от ЕКГ до началото на А' на нива латерален МКП (PA_{lat}), септален МКП (PA_{sep}) и деснокамерен трикуспидален клапен пръстен (PA_{tricus}) (фиг. 6). Разликата между PA_{lat} и PA_{tricus} се определя като междупредсърдно електромеханично забавяне, или междупредсърдна асинхрония, разликата между PA_{sep} и PA_{tricus} се определя като вътрепредсърдно електромеханично забавяне, или деснопредсърдна асинхрония, а между PA_{lat} и PA_{sep} като левопредсърдна асинхрония. Удължаването на тези интервали се свързва с повишен риск от ПМ [2, 5, 11]. На този етап липсва унифициране на резултатите от тези измервания и не могат да се дадат точно определени стойности за предсказването му.



Фиг. 6. Предсърдна асинхрония

STRAIN И STRAIN RATE

При ТДЕ на предсърдието разграничаването на истинската предсърдна контракция от движението на МКП и от движението на камерите е трудно. Това ограничение при изследването на механиката на ЛП се преодолява с използването на по-новите методики, като strain и strain rate, т.е. деформация и скорост на деформация. Анализът на strain rate при добра темпорална резолюция позволява количественото определяне на трите компонента на левопредсърдната функция: систолен предсърден strain rate (SSr) за резервоарната функция, ранен диастолен предсърден strain rate (ESr) за оценка на проводната функция и късен диастолен предсърден strain rate (ASr) за контрактилната функция. По време на предсърдната диастола ЛП strain се повишава и достига пик точно преди отварянето на митралната клапа. По време на проводната фаза ЛП strain намалява, като показва плато по време на диастазата. Негативният пик се наблюдава в края на ЛП контракция. Чрез strain rate може да установи ЛП дисфункция при пациенти с АХ или захарен диабет дори при липса на ЛП дилатация или други установени с конвенционалните ехокардиографски методи или ТДЕ нарушения [10].

Техниката speckle tracking дава възможност за по-точно и по-бързо определяне на левопредсърдната механика. Основава се на движението на естествени акустични маркери (speckles), които присъстват на стандартната сива скала на образа. Тя позволява цялостна, независима от ъгъла оценка на миокардната деформация и преодолява ограниченията на ТДЕ. Понижената ЛП активна фракция на изпразване, оценена чрез speckle tracking ехокардиография, е белег за ЛП функционално ремоделиране [31].

Параметрите, определени чрез новите методики, са по-сензитивни от конвенционалните параметри за идентифициране на ранни промени в ЛП функция. Те са по-малко зависими от натоварването. Все още предстои обобщаване на резултатите от тях. Липсата на стандартизация ограничава рутинното им прилагане в клиничната практика [40].

Изводи

Ехокардиографията има важно значение за съставяне на рисковия профил за ПМ. Чрез нея могат да се идентифицират маркери за структурно и електрическо ремоделиране на предсърдията. Основната цел е те да послужат за изработването на превантивни стратегии.

- Уголемяването на ЛП е такъв маркер. Определя се чрез измерване на левопредсърдния размер и обем чрез едноразмерна, 2D и 3D ехокардиография. Индексираният спрямо телесната повърхност обем на ЛП се приема за най-показателен.

- Предсърдната фракция също е надежден показател.

- ЛК маса и диастолната дисфункция са независими предиктори за ПМ. Рискът за развитие на неклапно ПМ се повишава с влошаването на диастолната функция. Отношението E/E' е предложено като най-добър единичен доплер параметър за предсказване на ПМ. Друг още по-точен показател е отношението $E/(E' \times S')$, което свързва показатели на диастолната и систолната функция.

- Увеличението на предсърдния електромеханичен интервал PA-TDI, удълженото вътрепредсърдно и междупредсърдно провеждане, понижените миокардни скорости, измерени чрез ТДЕ, са отражение на предсърдно ремоделиране.

- Параметрите, определени чрез strain и strain rate или speckle tracking, са по-сензитивни от конвенционалните параметри за идентифицирането на ранни промени в левопредсърдната функция. На този етап липсата на стандартизация ограничава рутинното им прилагане в клиничната практика.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Abhayaratna, W. P. et al. Left atrial reservoir function as a potent marker for first atrial fibrillation or flutter in persons 65 years of age. – Am. J. Cardiol., **101**, 2008, 11, 1626-1629.
2. Aktöz, M. et al. Assessment of ventricular and left atrial mechanical functions, atrial electromechanical delay and P wave dispersion in patients with scleroderma. – J. Am. Soc. Echocardiogr., **18**, 2005, 39-44.
3. Anwar, A. M. et al. Left atrial Frank-Starling law assessed by real-time, three-dimensional echocardiographic left atrial volume changes. – Heart, **93**, 2007, 1393-1397.
4. Badran, H. M. et al. Doppler-derived indexes and B-type natriuretic peptide in prediction of paroxysmal atrial fibrillation in es-

- sential hypertension: a prospective study. – *Echocardiography*, **24**, 2007, № 9, 911-922.
5. Beeumen, V. K. et al. Intra- and interatrial asynchrony in patients with heart failure. – *Am. J. Cardiol.* **99**, 2007, № 1, 79-83.
 6. Benjamin, E. et al. The framingham heart study left atrial size and the risk of stroke and death. – *Circulation*, **92**, 1995, 835-841.
 7. Biswajit, P. Left atrial volume - a new index in echocardiography. – *JAPI*, **57**, 2009, 463-465.
 8. Blume, G. G. et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. – *Eur. J. Echocardiogr.*, **12**, 2011, № 6, 421-430.
 9. Casaclang-Verzosa, G., B. J. Gersh et T. S. Tsang. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **51**, 2008, 1-11.
 10. Cho, G. Y. et al. Left atrial dyssynchrony assessed by strain imaging in predicting future development of atrial fibrillation in patients with heart failure. – *Int. J. Cardiol.*, **134**, 2009, № 3, 336-341.
 11. Deniz, A., B. Yavuz et K. Aytemi. Intra-left atrial mechanical delay detected by tissue doppler echocardiography can be a useful marker for paroxysmal atrial fibrillation. – *Echocardiography*, **26**, 2009, № 7, 779-784.
 12. De Vos, C. B. et al. Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation. – *Heart*, **95**, 2009, 835-840.
 13. Galderisi, M. et al. Recommendations of the european association of echocardiography: how to use echo-doppler in clinical trials: different modalities for different purposes. – *Eur. J. Echocardiogr.*, **12**, 2011, № 5, 339-353.
 14. Hirata, K. et al. Usefulness of a combination of systolic function by left ventricular ejection fraction and diastolic function by E/E' to predict prognosis in patients with heart failure. – *Am. J. Cardiol.*, **103**, 2009, № 9, 1275-1279.
 15. 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.
 16. Lang, R. M. et al. Recommendations for chamber quantification. – *Eur. J. Echocardiogr.*, **7**, 2006, № 2, 79-108.
 17. Laurens, F. T. et al. Multi-modality imaging to assess left atrial size, anatomy and function. – *Heart*, **93**, 2007, № 11, 1461-1470.
 18. Manning, W. J. et E. V. Gelfand. Left atrial size and postoperative atrial fibrillation, the volume of evidence suggests it is time to break an old habit. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **48**, 2006, 787-789.
 19. Marsan, N. A. et al. Comparison between tissue Doppler imaging and velocity-encoded magnetic resonance imaging for measurement of myocardial velocities, assessment of left ventricular dyssynchrony, and estimation of left ventricular filling pressures in patients with ischemic cardiomyopathy. – *Am. J. Cardiol.*, **102**, 2008, 1366-1372.
 20. Mornos, C. et al. A new tissue doppler index in predicting future atrial fibrillation in patients with heart failure. – *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, **97**, 2011, № 6.
 21. Müller, P. et al. Correlation between total atrial conduction time estimated via tissue doppler imaging (PA-TDI Interval), structural atrial remodeling and new-onset of atrial fibrillation after cardiac surgery. – *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* Article first published online: 11 FEB 2013 DOI: 10.1111/jce. 12084.
 22. Nagarakanti, R. et M. Ezekowitz. Diastolic dysfunction and atrial fibrillation. – *J. Interv. Card. Electrophysiol.*, **22**, 2008, № 2, 111-118.
 23. Osranek, M. et al. Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. – *Eur. Heart J.*, **26**, 2005, 2556-2561.
 24. Paolo, V. et al. Atrial fibrillation in hypertension predictors and outcome. – *Hypertension*, **41**, 2003, 218-223.
 25. Patel, D. A., C. J. Lavie et R. V. Milani. Clinical implications of left atrial enlargement: a review. – *Ochsner J.*, **9**, 2009, 191-196.
 26. Psaty, B. M. et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. – *Circulation*, **96**, 1997, 2455-2461.
 27. Raman, T. et al. Preoperative left atrial dysfunction and risk of postoperative atrial fibrillation complicating thoracic surgery. – *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **143**, 2012, № 2, 482-487.
 28. Rosca, M. et al. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. – *Heart*, **97**, 2011, 1982-1989.
 29. Sharp, A. S. et al. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. – *Eur. Heart J.*, **31**, 2010, № 6, 747-752.
 30. Sherif, F. N. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. – *Eur. J. Echocardiogr.*, **10**, 2009, № 2, 165-193.
 31. Takeshi, H. et al. Left atrial function assessed by speckle tracking echocardiography as a predictor of new-onset non-valvular atrial fibrillation: results from a prospective study in 580 adults. – *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, **13**, 2012, № 3, 243-250.
 32. Teresa, S. M. et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **40**, 2002, № 9, 1636-1644.
 33. Tops, L. F., M. J. Schalij et J. J. Bax. Imaging and atrial fibrillation: the role of multimodality imaging in patient evaluation and management of atrial fibrillation. – *Eur. Heart J.*, **31**, 2010, 542-551.
 34. Tsang, T. S. et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **47**, 2006, 1018-1023.
 35. Tsang, T. S. et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **42**, 2003, 1199-1205.
 36. Van Beeumen, K. et al. Intra- and interatrial asynchrony in patients with heart failure. – *Am. J. Cardiol.*, **99**, 2007, 79-83.
 37. Vaziri, S. M. et al. Echocardiographic predictors of non-rheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. – *Circulation*, **89**, 1994, 724-730.
 38. Weijts, B. et al. Clinical and echocardiographic correlates of intra-atrial conduction delay. – *Europace*. **13**, 2011, № 12, 1681-1687.
 39. Yagmur, J. et al. Assessment of atrial electromechanical delay by tissue Doppler echocardiography in obese subjects. – *Obesity (Silver Spring)*, **19**, 2011, № 4, 779-783.
 40. Yuda, S., K. Shimamoto et N. Watanabe. Clinical applications of strain rate imaging for evaluation of left atrial function. – *Rinsho Byori.*, **58**, 2010, № 8, 799-808.

ЛАБОРАТОРНА ДИАГНОСТИКА ПРИ СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ. ЗА РОЛЯТА НА НАТРИУРЕТИЧНИТЕ ПЕПТИДИ В ДИАГНОСТИКАТА НА СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ И НЯКОИ ДРУГИ ПАТОЛОГИЧНИ СЪСТОЯНИЯ

З. Рамшева¹ и К. Рамшев²

¹Катедра „Клинична лаборатория и имунология“, ВМА – София

²Катедра по кардиология и интензивна терапия, ВМА – София

LABORATORY DIAGNOSTICS OF HEART FAILURE. THE ROLE OF NATRIURETIC PEPTIDES IN THE DIAGNOSTICS OF HEART FAILURE AND SOME OTHER PATHOLOGICAL CONDITIONS

Z. Ramsheva¹ and K. Ramshev²

¹Department of Clinical Laboratory and Immunology, VMA – Sofia

²Department of Cardiology and Intensive Therapy, VMA – Sofia

Резюме: Сърдечната недостатъчност (СН) продължава да е сериозен медицински проблем. Диагностиката на СН, определянето на стадията и усложненията са голямо предизвикателство за клиницистите. Ето защо през последните години продължават да се разработват нови биомаркери, а някои от традиционните се “преоткриват” или получават нова роля.

Ключови думи: сърдечна недостатъчност, диагностика, биомаркери

Адрес за кореспонденция: Д-р Зорка Рамшева, Катедра „Клинична лаборатория и имунология“, Лаборатория по хематология, клинична химия и хормонална диагностика, ВМА, ул. „Св. Г. Софийски“ №3, 1431 София, тел. 02 9225904, e-mail: zori_ram@mail.bg

Summary: Heart failure (HF) remains a major medical problem. Its diagnostics, as well as defining the stages and complications of the disease, are a great challenge for the clinicians. That is the reason why the establishment of new biomarkers has continued over the past years, while some more traditional markers have been “rediscovered” or given a novel role.

Key words: heart failure, diagnostics, biomarkers

Address for correspondence: Zorka Ramsheva MD, Department of Clinical Laboratory and Immunology, Laboratory of Hematology, Clinical Chemistry and Hormonal Diagnostics, VMA, 3, Sv. G. Sofiyski St., 1431 Sofia, tel.: 02 9225904, e-mail: zori_ram@mail.bg

Според определението за сърдечна недостатъчност (СН) тя се дефинира като абнормност на сърдечната структура или функция, водеща до невъзможност на сърцето да достави кислород със скорост съизмерима с нуждите за метаболизма на тъканите въпреки нормалното налягане на пълнене (или само за сметка на увеличено пълнещо налягане). СН се дефинира клинично като синдром, при който паци-

ентите имат типични симптоми (задух, умора и подуване на глезените) и белези (повишено югуларно венозно налягане, изместен сърдечен удар и пулмонални хрипове), дължащи се на нарушение на сърдечната структура или функция. Сърдечната хипертрофия, водеща до конгестивна СН, е една от честите причини за заболяемост и смъртност в световен мащаб. Тя е адаптивният отговор на сърцето към

свърхнатоварване на налягането или обема. Този начален адаптивен отговор се превръща в нарушен, като сърцето превключва от компенсирано в демпенсирано състояние и накрая довежда до сърдечна недостатъчност [8].

Много от симптомите на СН се дължат на натриева и водна задръжка, поради което не са специфични. Информацията от електрокардиограмата (ЕКГ) и ехокардиограмата допринася за началната работна диагноза и план за лечение. Рутинните биохимични и хематологични изследвания също са важни, отчасти за да определят дали може да се инициира безопасно ренин-ангиотензин-алдостероновата блокада (бъбречната функция и калия), както и за изключване на анемия (която може да скрие или да утежни СН), както и за друга полезна информация [10]. Приблизително 1-2% от възрастното население в развитите страни страда от СН, като при лицата над 70-годишна възраст този процент е > 10%.

Тъй като симптомите и белезите на СН са толкова неспецифични, при много пациенти със съмнение за СН проведената ехокардиография не доказва наличие на сърдечна абнормност.

Когато възможностите на ехокардиографията са ограничени алтернативен подход за поставяне на диагнозата е измерването на концентрацията в кръвта на натриуретичните пептиди. Това са фамилия хормони, състояща се от 3 пептида: предсърден натриуретичен пептид (ANP), мозъчен натриуретичен пептид (BNP) и С-тип натриуретичен пептид (CNP). Тези неврохормони се освобождават в отговор на хемодинамичен стрес и имат отношение в регулацията на интраваскуларната обемна хомеостаза. BNP се секретира от сърдечните камери и в по-малка степен от предсърдията и се появява в циркулацията след разцепване на прекурсорната молекула proBNP. Освен това в резултат на разцепването се освобождава и NT-proBNP (N-терминалният участък). Всъщност BNP и NT-proBNP представляват С-участъка и респективно N-частта на молекулата на proBNP. Нивата и на двата натриуретични пептида се повишават при СН. Смята се, че имат еквивалентни диагностични и прогностични свойства, но абсолютните им стойности

не са взаимозаменяеми. Доказано е, че NT-proBNP има по-дълъг полуживот. Основните различия са в преаналитичните им свойства, с предпочитание към NT-proBNP, като по-удобна молекула за работа в клиничната лаборатория (разнообразието от тестове на пазара, основани на едно и също анти тяло, по-добрата стабилност на пробите на различни температури и отличната точност при автоматизация на различни анализатори). Изследването на В-типа натриуретични пептиди се препоръчва в ръководствата като основна част при диагностицирането на СН. Смята се NT-proBNP е високочувствителен и специфичен маркер за остра СН и мощно и ефективно допълнително средство при откриване и диференциране на пациентите с остра диспнея [28]. Доказано е, че се секретират в повишени количества, когато сърцето е болно или е натоварена някоя от камерите, вследствие на предсърдна фибриляция, белодробна емболия или някои състояния от извън сърдечен произход – анемия, диабет, критични състояния, като сепсис, изгаряния, и бъбречна недостатъчност [9, 11, 28, 41]. Натриуретичните пептиди се повишават с възрастта, но може и да имат по-ниски стойности при пациенти със затлъстяване [6]. Нормалните стойности на натриуретичните пептиди при нелекувани пациенти изключват вероятността за значително сърдечно заболяване, което прави ненужно провеждането на ехокардиография [9, 11, 28, 41]. В много проучвания се търси граничната концентрация, за двата основни натриуретични пептида (B-type natriuretic peptide – BNP, и N-terminal proB-type natriuretic peptide – NT-proBNP), която изключва СН [14, 15, 20, 21].

Рутинни лабораторни тестове. В допълнение към стандартните биохимични изследвания (ниво на натрий, калий, креатинин, изчислена скорост на гломерулна филтрация) и хематологичните показатели (хемоглобин, хематокрит, феритин, левкоцити и тромбоцити) е полезно и измерването на тиреоид-стимулиращия хормон (тиреотропин), тъй като заболявания на щитовидната жлеза могат да мимикрират или да агравират СН. Важно е също изследването на нивото на кръвна захар, тъй като недиагностициран диабет често се съчетава със СН. Необ-

ходимо е и изследване на чернодробните ензими, които обичайно са с патологични стойности. Лабораторният мониторинг трябва да продължи и по време на терапията на СН, особено при състояния, водещи до загуба на електролити и вода, както и проследяване за странични действия от прилаганите медикаменти.

Според инструкциите на Европейското дружество по кардиология за дианостициране и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност от 2012 г. [10] прагът на натриуретичните пептиди за изключване наличието на СН се различава при пациенти, представящи се с остро начало или влошаваща се симптоматика (в спешните центрове на болницата), от тези – представящи се с по-постепенно начало на симптомите. За първата група (с остро начало) оптималната изключваща стойност е 300 pg/mL за NT-proBNP mL и 100 pg/mL за BNP.

При вторите – оптималните изключващи стойности са 125 pg/mL за NT-proBNP и 35 pg/mL за BNP. Чувствителността и специфичността на натриуретичните пептиди за диагностиката на СН е по-ниска при тази група пациенти [14-16, 20, 21, 31].

От резултатите от проучването BACH (биомаркери при остра сърдечна недостатъчност) се доказва, че A-тире натриуретични пептиди (MR-proANP) при гранична стойност 120 pmol/L имат съпоставимо диагностично значение с BNP и NT-proBNP при остри състояния [26]. Установено е, че MR-proANP имат също такова диагностично значение, както BNP при остра сърдечна недостатъчност при пациенти с диспнея и могат да се окажат от полза при състояния на трудно интерпретиране на BNP. Смята се, че посредством MR-proANP може да се предвиди евентуално висок риск от смъртност, както и да допълнят прогностичната стойност на BNP [26]. В една от най-новите публикации E. Steneger и сътр. правят сравнително изследване на прогностичната точност на B-тип натриуретичен пептид и MR-proANP по време на болничния престой на пациенти с остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност и установяват, че тя е сходна за двата показателя. Така че клиницистите могат да получат практическа информация и посредством проследяването стойностите на MR-proANP, още повече че

стабилността в кръвни проби и възможността за изследване в литиево-хепаринен матрикс, използван често в спешния панел, дават възможност за допълнително проучване на този маркер [37].

Доскоро СН е считана за необратим краен процес, повлияващ се само от палиативна терапия. В началото на новото столетие Браунвалд и Бристоу изказват хипотезата за възможна обратимост в процеса на СН [3].

Ранната диагноза на СН зависи от достъпността на специфични, точни и ефективни маркери за заболяването. По тази причина има голям интерес в разработването на нови биомаркери и предложения за много лабораторни тестове [2].

Биомаркерите условно се подразделят на три различни групи: 1) лабораторни или молекулярни (като натриуретични пептиди, тропонини); 2) функционални биомаркери (използващи образни или функционални тестове), и 3) генетични биомаркери (свързани с генетичния полиморфизъм и други геномни тестове).

Съобразно принципите на EBLM (лабораторна медицина, базирана на доказателства), разработването на медицинските тестове е многофазов процес [29]. Структурата му е пирамидална – започва с изследователски процес, фаза на валидация, проспективно приложение и ретроспективно проучване и изчисляване на разходите.

Тъй като възникването на СН е сложен комплекс, в основата на който са патофизиологични процеси, засягащи много системи в целия организъм, лабораторните биомаркери, предложени при диагностиката, са многообразни. Тук спадат:

- 1) показатели на неврохормоналния и авто-/паракринен отговор на кардиалното увреждане в сърцето, коронарните и системните съдове, както и на хипофизата, тиреоидеята и адреналните жлези;
- 2) маркери на кардиомиоцитната некроза и апоптоза;
- 3) маркери на възпалението, ендотелната дисфункция, екстрацелуларното матриксно увреждане и ремоделиране;
- 4) генетични тестове за преценка риска от кардиомиопатия и различен отговор на медикаменти;

5) кахексия и тежка неразпозната крайна фаза на СН;

6) маркери на придружаващи заболявания, като бъбречна недостатъчност, която има независима прогностична роля при пациенти със СН – разпознава се като специфична *болест в болест*, наречена *кардио-рениален синдром* [2, 23, 38, 39].

Понастоящем се оказва, че много малко от тези биомаркери отговарят на принципите на EBLM. Единствено тестовете за изследване на NT-proBNP и BNP се препоръчват от международните ръководства за диагностична преценка и оценка на риска при пациенти със СН. Доказаното клинично значение на В-натриуретичните пептиди във всички стадии на СН – от предклиничните асимптоматични (стадии А-В по класификацията на Американската асоциация по кардиология и Американската асоциация по хипертония) до тежките стадии (С-Д), отразява най-важното физиологично и патофизиологично съответствие на сърдечната ендокринна функция като съществена част от цялостната неврохормонална регулаторна система. Стимули, различни от миокардното разширение, считано като единствен детерминант, предизвикват също продукцията и секреция на натриуретични хормони – това са активирани на адренергичната и ренин-ангиотензин-алдостероновата система, исхемия, вентрикулна хипертрофия и фиброза, както и свръхобременяване с течности, действащо самостоятелно или в комбинация при пациенти със СН [5].

Ролята на сърдечните тропонини, които са основни маркери при диагностиката на ангина пекторис и остър коронарен синдром, при пациенти със СН е доста спорна [30]. Въвеждането на високочувствителните тропонини дава възможност до известна степен да се скринират стадии А и В и евентуално да се прогнозира протичането на стадий С при пациентите.

През последните 20 години са разработени няколко генетични теста, но този тип анализи се използват изключително за патофизиологични изследователски цели, поради високата им цена, сложните процедури, нерешените етични проблеми, необходимостта от специфична скъпа апаратура и високоспециализиран персонал [39]. Тъй като засега е установено, че фамил-

ните форми представляват поне 30% от всички случаи на дилатативна кардиомиопатия, е предложен генетичен тест като допълнение към рутинното ехокардиографско изследване на всички първостепенни родственици.

Изследователите и индустрията предлагат все нови и нови биомаркери с доказана биологична връзка с патофизиологията на СН, свързани основно с имуновъзпалителния и неврохормоналния отговор при увреждане на сърцето. Някои от тях са: ST-2, pentraxin 3, galectin 3, и growth differentiation factor 15, но тяхното приложение за клиничната практика и за вземане на терапевтично решение трябва да се докаже напълно [22]. Освен това, тези маркери не са кардиоспецифични, стойностите им могат да се повлияят от възпалителни или инфекциозни процеси, съпровождащи често пациентите със СН.

Разглежда се и допълнителната диагностична роля и на друг нов маркер *coreptin*. В доклад от Framingham Offspring Study се дискутира значението на *adipokine-resistin* – в допълнение към рутинните диагностични средства [13].

Напредъкът в разгадаването молекулярната основа на заболяването разкрива възможности за разработване на нови, основани на геномиката средства за диагноза, прогноза, възможности за терапия и преценка на терапевтичния отговор [39]. Ако СН се приема за краен резултат от повечето сърдечно-съдови заболявания, разбираемо е, че има няколко предварителни патофизиологични процеса за синдрома и са отговорни няколко различни гени и регулаторни фактори.

Генетичният анализ може да разпознае кандидат-гените, свързани със сърдечно-съдово заболяване, обикновено характеризиращи се с фамилно разпределение и промяна на един или няколко гена, като примерно фамилните кардиомиопатии и сърдечните аритмогенни нарушения [39]. Диагностиката, използваща генетичните биомаркери, е ограничена в ежедневната практика, тъй като повечето сърдечно-съдови заболявания са с мултифакторна етиология и факторите от околната среда и поведенческите фактори повлияват генетичния фон при определяне на патологичния фенотип. Много по-полезно е изследването на индиви-

дуалния геном/протеом/метаболом fingerprint, силно свързан със специфичното заболяване или индивидуалния отговор на фармакологичното лечение. Преди тези нови молекулярни технологии да се въведат към основните кардиологични лабораторни тестове е необходима по добра интеграция и с другите лабораторни методологии. Бъдещият отговор може би ще бъде напълно автоматизирана платформа, с възможности за определяне на биохимични и генетични маркери с еднаква аналитична надеждност.

СН остава голям медицински проблем, комплексен многофакторен прогресиращ синдром, представящ се под форма на широк спектър от припокриващи се фенотипи и често се съпровожда от едно или повече придружаващи заболявания. Изследователската работа в областта на фармакологията, генетиката и молекулярната биология в областта на СН през последните 20-30 г. бележи напредък. Съобщават се няколко вълнуващи експериментални открития през 2011 г., като това, че сърцето на бозайниците притежава способността да регенерира за кратък период след раждането [33, 40]. Тази възможност експерименталните мишки изгубват след 7 дни, което предполага, че възможността за регенерация се изключва след раждането, както и че факторите, отговорни за това потискане, могат да бъдат използвани като терапевтична мишена [40].

През последната година се разработват нови биомаркери при СН, докато някои по-традиционни се преоткриват или получават нова роля. Например ролята на BNP за терапията на СН остава противоречива. Смята се, че в центровете за интензивни грижи чрез BNP се откриват пациенти с респираторна недостатъчност, частично дължаща се на СН, но това не намалява разходите, нито стойността на престоя в болниците. В съобщение на Pascual-Figal и сътр. пълен рисков профил за доказване на остра СН включва маркера за вентрикулна дилатация и натоваване NT-proBNP, в комбинация с разтворимия ST2 и маркера за миокардна некроза Troponin T [32]. Друг нов биомаркер, на който се залагат големи надежди за предвиждане настъпване на декомпенсация при СН, е galectin-3 (бета-галактозид свързващ лектин продукт на макрофагите). Концентрацията на

galectin-3 се определя чрез имуно-ензимен тест (ELISA). Според някои автори плазменното ниво на galectin-3 е свързано с изхода при пациенти с наличие и на двете – систолна и диастолна СН [7]. Счита се, че след раждането се секретират чрез активирани макрофаги и че модулира някои физиологични и патологични процеси, причиняващи СН, включително възпаление и фиброза [34]. Galectin-3 е широко разпространен в тялото, включително изразен в сърцето, мозъка и съдовете. Доказателствата за патофизиологичната роля на galectin-3 за развитието и прогресирането на СН при моделите от експериментални животни се потвърждават и при хора. Пример за това е значителното повишение в хипертрофичните сърца на пациенти с аортна стеноза. За сега обаче резултатите са дискуссионни [25]. В повечето проучвания galectin-3 се сравнява с NT-proBNP. В изследването на R. A. De Boer и сътр. върху 592-ма пациенти, хоспитализирани за СН, се доказва, че прогностичната стойност на galectin-3 е независима от нивата на NT-proBNP [34]. Според тях натриуретичните пептиди са “натоварващи маркери”, които силно съответстват на камерния стрес, докато нивата на galectin-3 се разглеждат като маркери на интерстициалната фиброза. Те за пръв път описват факта, че повторните измервания на този показател са без прогностична стойност за разлика от натриуретичните пептиди [12]. Активирането и депозирането на galectin-3 в матрикса се смята за необратим процес, трудно повлияващ се от терапия. Тъй като ролята на galectin-3 при възпалителния отговор (особено при T-клетъчния) се счита за установена, е търсена корелация и с някои цитокини, които са силно свързани с изхода на СН – като IL-6 и CRP [17, 18], и е доказано позитивно съотношение с маркерите на възпалението [34]. Като най-важен извод от проучването на R. A. De Boer и сътр. се смята доказването, че galectin-3 е обещаващ биомаркер при пациенти със запазена фракция на изтласкване (HFPEF), които са около половината от пациентите със СН.

В друго проучване Ch. R. deFilippi и сътр. разглеждат galectin-3 като протеин, директно свързан с възпалителния процес и с последваща фиброза в многоорганните системи, вклю-

чително сърцето. За разлика от маркери, като сърдечните тропонини или натриуретичните пептиди, има пълни доказателства, че galectin-3 е директно ангажиран с патофизиологията на сърдечното увреждане и с прогресирането на СН, което го прави потенциален обект за бъдещата терапия [4]. Авторите са на мнение, че galectin-3 може да бъде важно допълнение към доказаните роли си за диагностиката на СН натриуретични пептиди, както и важен прогностичен фактор. Въпреки това обаче авторите смятат, че е рано да се приеме galectin-3 за сърдечен биомаркер, докато не се изясни ролята му във всички стадии на СН. Най-привлекателна изглежда възможността чрез инхибиране на фиброзиращото действие на galectin-3 да може да се профилактира или лекува СН [4].

При хронична сърдечна недостатъчност е установена честота на витамин D дефицит [24, 36]. Метаболизмът на витамин D и неговият дефицит са свързани с активността на системата ренин-ангиотензин и статуса на възпалението. Ниските нива на този витамин често са свързани с неблагоприятния изход при хронична СН, така че добавянето на витамин D може да подобри терапевтичния подход.

Pentraxin-3 (PTX 3) е съставна част на вродения хуморален имунитет и участва в регулацията на възпалителните процеси [35]. Тъй като ролята на възпалението в развитието на СН е дискуссионна са изследвани прогностичната роля на PTX 3 и ефектът на статините в две големи проучвания при пациенти със СН. Установява се, че PTX 3 е свързан с изхода на пациентите с хронична СН, докато ролята на статините върху hsCRP и PTX 3 се нуждае от изясняване [35].

При всички пациенти със СН е важно проследяването на бъбречната функция. Освен стандартното изследване на серумния креатинин нови нечувствителни маркери, отразяващи промените на бъбречната функция, показват обещаващи резултати. Maisel и сътр. доказват, че при остра СН освободените нива от neutrophil gelatinase-associated lipocalin – маркер за ренална тубулна увреда и фиброза, е важен рисков фактор за 30-дневния изход [27].

В проучване на Jungbauer и сътр. (2011) се установява, че при пациенти с хронична сърдеч-

на недостатъчност нивата на kidney injury molecule 1 (KIM-1) и N-acetyl B-D-glucosaminidase (NAG) са повишени и силно свързани с прогнозата [19]. Но все още е рано да се разчита на тези маркери за мониториране на промените в бъбречната функция.

При пациенти с хипертония е установено, че маркерите на възпаление и фиброза са свързани с настъпването на СН със запазена фракция на изтласкване. Друг показател – red cell distribution with (RDW), е доказано, че има отношение към обратимостта на острата СН [1].

Молекулярният отговор на свръхнатоватване на налягането, водещ до СН, е комплексен и включва модулиране на различни сигнални пътища в клетката. Това причинява секрецията на вазоактивни пептиди, като angiotensin II и endothelin I, които имат основна роля в провокиране на хипертрофичния отговор [8]. Има проучвания, в които се доказва, че този процес донякъде се медира посредством частично усилване на оксидативния стрес в миокарда. Твърди се, че при този хипертрофичен отговор участват Ras, Rho и Rac в миокарда. Rho kinases (ROCKs) са най-добре характеризирани ефектори на малките G-protein RoA и играят роля в усилване на вазоконстрикцията при СН на експериментално ниво. В проучването на Dong и сътр. за първи път се доказва, че ROCK активността в левкоцитите се усилва при конгестивна СН и може да се използва като допълнителен биомаркер за изчисляване на риска от конгестивна СН [8]. Изолираните левкоцити от кръвните проби се замразяват на -80°C . Получените проби се подлагат на електрофореза със sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel и свързаните протеини се улавят посредством immunoblotting. Пробите се анализират чрез различни антитела при различните фирми производител [8]. Авторите правят изводите, че въпреки че NT-proBNP е почувствителен биомаркер в сравнение ROCK активността при конгестивна СН, ROCK е в основата на възпалението, ендотелната дисфункция и вазоконстрикцията. Комбинацията от двата маркер е с по-голяма прогностична стойност отколкото самостоятелното изследване на NT-proBNP.

В последно време се оценява ролята и на други молекулярни биомаркери освен NT-proBNP в диагностиката и прогнозата на СН, като C-terminal pro-endotelin-1, C-terminal pro-vasopressin, както и комбинации от NT-proBNP и troponin I при систолна сърдечна недостатъчност; troponin T и NT-proBNP при декомпенсирана СН; изчисляване скоростта на гломерулна филтрация (eGFR) след остър миокарден инфаркт, предвиждайки състояние на СН, както и изследване на sorpeptin при хронична СН [8].

Както вече бе споменато неколккратно, измерването на циркулиращите пептиди е станало установена част от клиничната практика при диагностицирането на пациенти със СН. Не трябва да се пропуска обаче фактът, че концентрациите на циркулиращите натриуретични пептиди силно се влияят от възрастта, пола, телото и бъбречната функция. Ето защо тяхното самостоятелно изследване не може да отрази тежестта на СН в случаите на СН със запазена фракция на изтласкване (HFPEF) или белодробен оток [35]. В публикация от декември 2012 г. в European Journal of Heart Failure се съобщава за още нови биомаркери, които в комбинация с рутинните, имат потенциален ефект при характеризирани на СН. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) – член на transforming growth factor beta cytokine superfamily, е маркер за клетъчно увреждане и възпаление и е с доказано високо ниво на концентрация при пациенти със СН с редуцирана фракция на изтласкване (HFREF) а съвсем от скоро и при лица със запазена фракция на изтласкване (HFPEF) [35].

Диагностиката на СН и определянето на нейните стадии и усложнения остават голямо предизвикателство за клиницистите. Застаряващото население в световен мащаб и увеличаващата се продължителност на живот ще се окажат съществен проблем за системата на здравеопазване и в бъдеще. Затова своевременното прилагане на вече познатите и достъпни маркери, както и въвеждането в практика на новите показатели би допринесло за подобряване на диагностицирането, определяне на прогнозата и тера-

певтичното поведение на това социално значимо заболяване.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Borne, Y. et al. Red cell distribution width and risk for first hospitalization due to heart failure: a population based cohort study. – Eur. J. Heart Fail., **13**, 2011, 1355-1361.
2. Braunwald, E. Biomarkers in heart failure. – N. Engl. J. Med., **358**, 2008, 2148-2159.
3. Braunwald, E. et M. R. Bristow. Congestive heart failure: fifty years of progress. – Circulation, **102**, 2000, (20 Suppl. 4), 14-23.
4. Christofer, R. et M. Felker. Galectin-3 in heart failure-linking fibrosis, remodeling and progression. – Eur. Cardiol., **6**, 2010, № 2, 3-6.
5. Clerico, A et al. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network :physiological and clinical implications. – Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., **290**, 2006, H17-H29.
6. Daniel, L. B. et al. How obesity affects the cutt-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. – Am. Heart J., **151**, 2006, 999-1005.
7. deBoer, R. A. et al. The fibrosis marker galectin-3.and outcome in the general population. – J. Intern. Med., **272**, 2012, 55-64.
8. Dong, M. et al. Increased Rho kinaeactivity in congestive heart failure. – Eur. J. Heart Fail., **14**, 2012, 965-973.
9. Doust, J. A. et al. A systemic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. – Arch. Intern. Med., **164**, 2004, 1978-1984.
10. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. – Eur. J. Heart Fail., **14**, 2012, № 8, 803-869.
11. Ewald, B. et al. Meta -analysis of B type natriuretic peptide and N- terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. – Int. Med. J., **38**, 2008, 101-113.
12. Faggiano, P et al. How often we need to measure brain natriuretic peptide (BNP) blood levels in patients admitted to the hospital for acute severe heart failure? Role of serial measurements to improve short-term prognostic stratification. – Int. J. Cardiol., **140**, 2010, 88-94.
13. Frankel, D. S. et al. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure. The Framingham Offspring Study. – J. Am. Coll. Cardiol., December, 2008.
14. Fuat, A. et al. The diagnostic accuracy and utility of the B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. – Br. J. Gen. Pract., **56**, 2006, 327-333.
15. Gardetto, F. et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. – Am. J. Med., **111**, 2001, 274-279.
16. Gustafsson, F. et al. diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. – J. Card. Fail., **11**, 2005, S15-S20.
17. Henderson, N. C. et T. Sethi. The regulation the inflammation by galectin-3. – Immunol. Rev., **230**, 2009, 160-171.
18. Hsu, D. K. et al. Galectin-3 regulates T-cell functions. – Immunol. Rev., **230**, 2009, 114-127.
19. Jungbauer, C. G. et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in heart failure:possible markers of cardiorenal syndrome. – Eur. J. Heart Fail., **13**, 2011, 1104-1110.
20. Kelder, J. C. et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow –onset heart failure. – J. Card. Fail., **17**, 2011, 729-743.

21. Kelder, J. C. et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. – *Heart*, **97**, 2011, 957-963.
22. Kempf, T. et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **50**, 2007, 1054-1060.
23. Lee, D. S. et R. S. Vasan. Novel markers for heart failure diagnosis and prognosis. – *Curr. Opin. Cardiol.*, **20**, 2005, 201-210.
24. Liu, L. C. et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. – *Eur. J. Heart Fail.*, **13**, 2011, 619-625.
25. Lok, D. J. A. et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. – *Clin. Res. Cardiol.*, **99**, 2010, 323-328.
26. Maisel, A. et al. Mid-Region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from BACH (Biomarkers in acute heart failure) trial. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **55**, 2010, 2062-2076.
27. Maisel, A. S. et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure (GALLANT) trial. – *Eur. J. Heart Fail.*, **13**, 2011, 846-851.
28. Maisel, A. et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. – *Eur. J. Heart Fail.*, **10**, 2008, 824-839.
29. Marshall, D. A. et B. J. O'Brien. Economic evaluation of diagnostic tests. – In: *Evidence-based Laboratory Medicine – from Principal to Outcomes*. Washington, AACC Press, 2003, 159-186.
30. Morrow, D. A. et D. A. Antman. Evaluation of high-sensitivity assays for cardiac troponin. – *Clin. Chem.*, **55**, 2009, 5-8.
31. Nielson, O. W. et al. Neuroendocrine testing in community patients with heart: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. – *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **64**, 2004, 619-628.
32. Pascual-Figal, D. A. et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. – *Eur. J. Heart Fail.*, **13**, 2011, 718-725.
33. Porrello, E. R. et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. – *Science*, **331**, 2011, 1078-1080.
34. De Boer, R. A. et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. – *Ann. Med.*, **43**, 2011, 60-68.
35. Santhanakrishnan, R. et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. – *Eur. J. Heart Fail.*, **14**, 2012, 1338-1347.
36. Schierbeck, L. L. et al. Parathyroid hormone and vitamin D markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. – *Eur. J. Heart Fail.*, **13**, 2011, 626-632.
37. Stenner, E. et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide and mid-regional pro-A type natriuretic peptide changes from admission to discharge in prognosis of acute decompensated heart failure patients. – *Clin. Lab.*, **58**, 2012, 585-589.
38. Vasan, S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. – *Circulation*, **113**, 2006, 2335-2362.
39. Vittorini, S. et A. Clerico. Cardiovascular biomarkers: increasing impact of laboratory medicine in cardiology practice. – *Clin. Chem. Lab. Med.*, **46**, 2008, 746-763.
40. Westenbrink, B. D. et al. Heart failure highlights in 2011. – *Eur. J. Heart Fail.*, **14**, 2012, № 10, 1090-1096.
41. Zaphiriou, A. et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide. – *Eur. J. Heart Fail.*, **7**, 2005, 537-541.

“DRIVE-BULGARIA”: ЕФЕКТИВНОСТ, БЕЗОПАСНОСТ И ПОНОСИМОСТ НА ДИРЕКТНИЯ РЕНИНОВ ИНХИБИТОР ALISKIREN ПРИ ПАЦИЕНТИ С АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ В РУТИННАТА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА

А. Постаджиян¹, Г. Атанасова², и В. Чилова²

¹Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Анна“ – София

²Novartis Pharma Services Inc. – София, България

“DRIVE-BULGARIA”: DIRECT RENIN INHIBITOR ALISKIREN EFFECTIVENESS, SAFETY AND TOLERABILITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN A REAL WORLD SETTING

A. Postadjian¹, G. Atanasova² and V. Chilova²

¹Cardiology Clinic, UMHAT “Sv. Anna” – Sofia

²Novartis Pharma Services Inc. – Sofia, Bulgaria

Резюме:

Цел на проучването: Неинтервенционалното проучване „DRIVE-Bulgaria“ (Direct Renin Inhibitor, aliskiren effectiveness, safety and tolerability in patients with hypertension in real world setting) има за цел да оцени антихипертензивната ефективност, безопасност и поносимост на алискирен в условията на ежедневната клинична практика в България и 6-месечен период на наблюдение и лечение. **Методи и резултати:** „DRIVE-Bulgaria“ е неинтервенционално, отворено, проспективно, наблюдателно, многоцентрово проучване, проведено при пациенти с есенциална хипертония, на които лекуващият лекар е решил да предпише алискирен (150 mg или 300 mg) като монотерапия или като част от комбинирана терапия, съгласно разрешените показания за употреба и местната медицинска практика. Включени са общо 377 пациенти, които са били без лечение за артериална хипертония или при които настоящото лечение е недостатъчно ефективно и/или недобре поносимо. 353 пациенти завършват 6-месечния период на проследяване. Средната възраст на пациентите е 56.94 г. (± 13.33) г., мъжете са 60.9% от всички пациенти, а средното телесно тегло е 86.8 kg (± 16.68 kg). С добавени рискови фактори или съпътстващи заболявания са > 90% от пациентите – 56.2% са с дислипидемия; 20.4% – със захарен диабет; 37.1% – със затлъстяване; 24% – с исхемична болест на сърцето (ИБС), и др. В края на 6-месечния период на наблюдение е отчетена статистически значима редукция на систолното и диастолното артериално налягане (САН и ДАН): $-25.22 (\pm 21.19)$ mm Hg и респ. $-14.32 (\pm 12.50)$ mm Hg ($p < 0.0001$ спрямо изходно ниво). Делът на пациентите с постигнат контрол на АН (съгласно дефинираните прицелни стойности в ръководните правила за лечение на хипертония, ESH-ESC от 2007 г.) в края на проучването възлиза на 72.5% за общата популация и на 38.6% за пациентите с АХ и захарен диабет. Ако се вземат в съображение актуализираните ESH-ESC ръководни правила от 2009 г., които препоръчват по-либерални цели за контрол при пациентите с диабет, то контролът на последните се повишава на 69.33%. При оценка от страна на наблюдаващите лекари, ефективността на алискирен е определена като много добра и добра за 98.6% от включените пациенти. Данните по отношение на безопасността на алискирен се припокриват с тези от проведени до момента клинични изпитвания и кратката характеристика (КХП) на алискирен. Наблюдавана е много ниска честота на докладване на нежелани събития – само един случай на несериозно нежелано събитие (диария), което съответства на честота от 0,3% и нито един случай (0%) на сериозни нежелани събития. **Заключение:** В настоящото проучване “DRIVE-Bulgaria”, лечението с алискирен (като монотерапия или в комбинация) показва значителна редукция на САН и ДАН и значимо подобрява контрола на хипертонията, както в цялата популация пациенти, така и в подгрупите с повишен риск (диабет, затлъстяване). Алискирен, първият представител на класа на директните ренинови инхибитори, е ефективен, безопасен и добре поносим, което го прави подходящо средство за лечение както на новодиагностицирани пациенти с АХ, така и на пациенти с недостатъчен контрол или недобра поносимост към настоящата АХ терапия.

Ключови думи:

артериална хипертония, лечение, рискови фактори, алискирен.

Адрес

за кореспонденция: Доц. д-р А. Постаджиян, д.м., Клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Анна“ – София, ул. “Д. Моллов” № 1, 1705 София

Summary:

***Aim:** The objective of „DRive-Bulgaria“ (Direct Renin Inhibitor, aliskiren effectiveness, safety and tolerability in real world setting) study was to assess the efficacy, safety and tolerability of aliskiren in hypertensive patients under daily life conditions in Bulgaria and during a planned observation and treatment period of 6 months. **Methods and results:** „DRive-Bulgaria“ is a non-interventional, open-label, prospective, observational, multicenter study, conducted in patients with essential hypertension, for whom the treating physician had decided to prescribe aliskiren (150 mg or 300 mg) as monotherapy or in combination therapy, according to summary of product characteristics and local practice. 377 patients in total were enrolled and they were either newly diagnosed, or their previous treatment was not effective enough/ was not well-tolerated. 353 patients (93.6%) completed the 6 month observational period. Mean patient age was 56.94. (\pm 13.33) years, 60.9 % were men, mean body weight was 86.8 (\pm 16.68) kg. Over 90% of the patients had concomitant diseases or risk factors at baseline: 56.2% had dyslipidemia; 20.4% had diabetes; 37.1% were obese; 24% had CHD, etc. At the end of the 6 month observation period, there was a significant reduction in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP): -25.22 (\pm 21.19) mm Hg and -14.32 (\pm 12.50) mm Hg, respectively ($p < 0.0001$ vs. baseline). BP was controlled in 72.5% of the patients in the whole study population (according to target values recommended in the ESH-ESC Guidelines 2007) and in 38.6% of diabetic patients. When a more liberal threshold values according to 2009 Reappraisal of ESH-ESC Guidelines were used, then the rate of controlled hypertensive patients with diabetes reached 69.33%. The physician's assessment of patient's adherence was determined as very good or good in 98.6% of the cases. Safety results were consistent with the data from clinical trials and summary of product characteristics. There was a very low rate of adverse events (AEs) reported – only one patient (0.3%) experienced a non-serious AE (diarrhea) and no one (0%) experienced a serious AE (SAE). **Conclusion:** In this non-interventional study “DRive-Bulgaria”, treatment with aliskiren was associated with significant reductions in SBP and DBP (as monotherapy and in combination therapy) and significant improvements in BP control in the entire study population and in high risk groups (diabetes, obesity). Aliskiren, the first agent in a new class of DRIs, is an effective, safe and well-tolerated antihypertensive agent, whose use is beneficial both in newly diagnosed patients and in those with inadequate control or who are intolerant to their previous treatment.*

Key words: arterial hypertension, treatment, risk factors, aliskiren

Address

for correspondence: Assoc. Prof. A. Postadjian, MD, PhD, Clinic of Cardiology, UMHAT "Sv. Anna" – Sofia, 1 D. Mollov, str., 1705 Sofia

ВЪВЕДЕНИЕ

Приблизително 1 млрд. души по света страдат от артериална хипертония (АХ). Ако през 2000 г. честотата на АХ сред възрастното население е била 26.4%, то през 2025 г. се очаква тя да се повиши с 60%, главно поради глобалното застаряване на населението [4]. Приблизително 50% от сърдечно-съдовата смъртност, както и 7 милиона смъртни случаи в света годишно се свързват със субоптимален контрол на артериалното налягане (АН) [5]. Мнозинството пациенти с АХ имат добавени рискови фактори като захарен диабет, затлъстяване, метаболитен синдром и др., което значително повишава риска от сърдечно-съдова заболяемост и смъртност [6].

Дори и днес, въпреки напредналото познание и практика в областта на АХ, тя остава зона с непосредствени медицински нужди. Редица изпитвания показват, че голяма част от пациентите не са осведомени за заболяването си или пък не постигат желаните прицелни

нива на АН, въпреки комбинираното лечение с няколко антихипертонични медикамента от различни класове. Като най-чести причини за това се изтъкват недостатъчната ефективност и поносимост на прилаганата терапия.

Понижаването на високото АН цели основно предотвратяване на увредата и усложненията от страна на таргетните органи (сърце, мозък, бъбреци, кръвоносни съдове). Това определя търсенето на нови терапевтични възможности, които осигуряват значима редукция на АН самостоятелно или в комбинация, притежават 24-часов ефект, добър профил на поносимост и безопасност и потенциал за органопротекция.

Алискирен е първият представител на класа на директните ренинови инхибитори (ДРИ) – първият нов клас АХ медикаменти за повече от декада насам. ДРИ въздействат върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) по различен механизъм от другите известни РААС блокери (АСЕ инхибитори и ангиотензин-рецепторни антагонисти – АРБ). Алискирен блокира каталитичния център на ренина [7] и

възпрепятства превръщането на ангиотензиноген в ангиотензин I (Анг I) [8]. Алискирен намалява плазмената ренинова активност (ПРА), която е идентифицирана като самостоятелен сърдечно-съдов рисков фактор, но чиято клинична роля е обект на допълнителни клинични изследвания.

В клинични изпитвания до момента е установено, че алискирен е ефективен и безопасен и осигурява 24-часов контрол на АН при еднократен дневен прием както като монотерапия, така и в комбинации с други АХ медикаменти [9]. Внимание заслужава фактът, че след завършване на проучването "DRIVE-Bulgaria" през 2012 г. лекарствената информация на алискирен е актуализирана с въвеждането на противопоказания за едновременната му употреба с АСЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане [скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²] [1].

Проучването, обект на настоящата публикация, проследява група пациенти, които приемат алискирен като монотерапия или допълнителна терапия за АХ в условията на рутинна клинична практика. Разглеждат се и подгрупи пациенти с конкретни рискови фактори.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

"DRIVE-Bulgaria" е неинтервенционално, отворено, проспективно, наблюдателно, многоцентрово проучване, проведено при пациенти с есенциална хипертония, на които лекуващият лекар е решил да предпише лечение с алискирен (таблетки от 150 mg или 300 mg) като монотерапия или в комбинирана терапия, съгласно разрешените показания за употреба и местната медицинска практика. Пациентите са били както новодиагностицирани, така и с провеждано лечение, но с недостатъчен контрол на АХ или недобра поносимост към провежданото лечение. Назначаването на терапия е ясно разграничено от желанието за включване на пациенти в проучването.

В проучването са обхванати общо 377 пациенти от 24 кардиологични центъра в страната с участието на над 40 изследователи – специалисти кардиолози. Първият пациент е влючен в проучването на 03.11.2009 г., а последният – на

10.01.2011 г. За периодът на наблюдение са извършени поне два прегледа за всеки пациент, съгласно рутинната практика. Максиманият период на проследяване е 6 месеца ± 2 седмици.

Не са използвани допълнителни диагностични и проследяващи процедури, освен обичайно провежданите, а за анализ на събраните данни са приложени епидемиологични методи. Всички пациенти са подписали информирано съгласие. Проучването е одобрено за провеждане в България от *Изпълнителната агенция по лекарствата и Комисията по етика за многоцентрови изпитвания*.

Цели на проучването

Първичната крайна цел на проучването е да се оцени ефективността, безопасността и поносимостта на алискирен, приложен като монотерапия или в комбинирана терапия при пациенти с АХ за период от 6 месеца (± 2 седмици).

Вторичните цели включват оценка на влиянието на различни фактори, произтичащи от наблюдаващите лекари и включените пациенти; оценка на придържането на пациентите към терапията и ефектите върху (микро)албуминурията.

Изследвания и процедури

Всички изследвания и оценки на пациентите са правени в съответствие с рутинната клинична практика, като не са осъществявани никакви допълнителни процедури или измервания за целите на проучването.

По време на всяка една от трите визити в центровете по проучването (визита 1 (изходна), визита 2 (след около 30 дни) и визита 3 (след около 6 месеца), ако е било възможно, са изследвани следните параметри:

- Жизнени показатели, телесно тегло (kg), ръст (cm);
- Физикален преглед;
- Артериално налягане (АН) – измерено в седнало положение, като средна стойност от три последователни измервания на систолно и диастолно артериално налягане (САН и ДАН) с помощта на калиброван стандартизиран сфигмоманометър;
- Лабораторни изследвания [урей, креатинин, електролити, кръвна захар, гликиран хемоглобин (HbA1c), (микро)албуминурия].

Оценката на ефективността включва постигане на прицелни стойности на АН: ДАН < 90 mm Hg и САН < 140 mm Hg за пациенти без диабет и ДАН < 80 mm Hg и САН < 130 mm Hg за диабетици, оценено приблизително на 30-ия и на 180-ия ден. Първичната вариабилна за ефективност е контрол на АН на 6-ия месец от началото на лечението.

Оценката на безопасността включва проследяване и докладване на всички нежелани събития (НС) и сериозни нежелани събития (СНС) съгласно местните изисквания.

Събиране и обработка на данни

За целите на проучването са използвани хартиени клинични карти (Case Report Forms, CRFs), в които обучените изследователи са въвеждали данните на пациентите. След попълването им, клиничните карти са предоставяни на местния офис на Новартис. Копие от тези карти е използвано за обработка на събраните данни и изготвяне на статистически анализ от външен статистик.

Статистически анализ

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

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

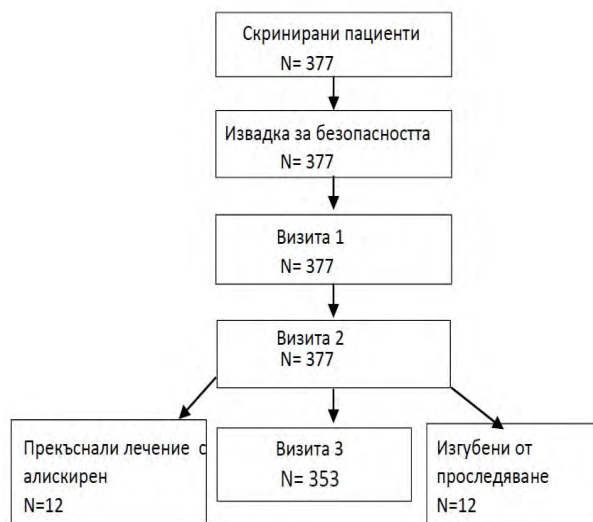
Освен общата популация на проучването са анализирани различни подгрупи пациенти, напр. използващи алискирен като монотерапия или в комбинация; разпределение по конкретни рискови фактори (диабет, дислипидемия, фамилна анамнеза, левокамерна хипертрофия (ЛКХ), миокарден инфаркт (МИ), коронарна болест на сърцето (КБС), сърдечна недостатъчност (СН), затлъстяване и др).

Анализирани са разликите по отношение на АН между отделните визити. Използван е „Wilcoxon Signed Ranks Test“ за двойки сравнения на АН в кохортата.

РЕЗУЛТАТИ

Участници в проучването

От включените 377 пациенти в проучването, 353 пациенти завършват 6-месечния период на наблюдение (фиг. 1).



Фиг. 1. Разпределение на пациентите в проучването "DRive-Bulgaria"

Исходните характеристики на пациентите са представени на табл. 1. Средната възраст е 56.94 г. (± 13.33), мъжете са съставлявали 61% от всички пациенти, а средното телесно тегло е 86.8 kg (± 16.68). С добавени рискови фактори или съпътстващи заболявания са > 90% от пациентите: 56.2% са с дислипидемия; 20.4% – със захарен диабет; 37.1% – със затлъстяване; 24% – с КБС, 39.3% – с ЛКХ, 12% – със СН, 20.4% са фамилно обременени по отношение на АН и 37% са пушачи.

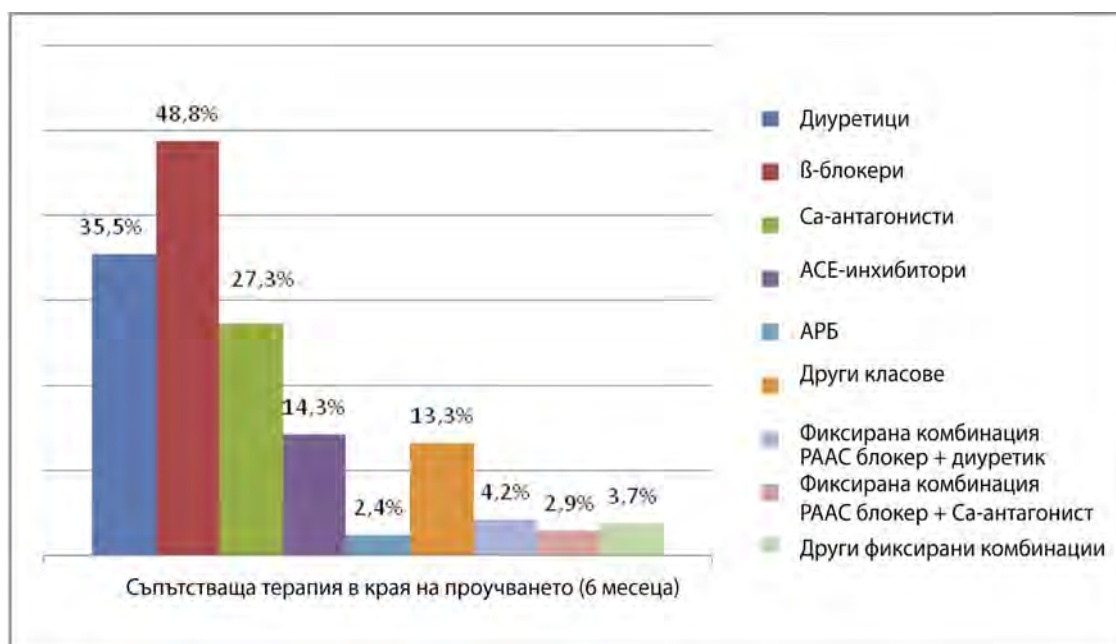
Таблица 1. Изходни демографски характеристики на пациентите

Възраст (г.)	Mean (\pm SD)	56.94 (± 13.33)
Възрастова група (%)	18-64 г.	63.5
	≥ 65 г.	36.5
Пол (%)	Мъже	60.96
	Жени	39.04
Тегло (kg)	Mean (\pm SD)	86.8 (± 16.68)
Ръст (cm)	Mean (\pm SD)	171.98 (± 9.229)

Лечение на артериалната хипертония в проучването

Средните изходни стойности на АН (\pm SD) по време на визита 1 са били 156.27 (\pm 18.77) mm Hg и 95.96 (\pm 9.35) mm Hg, съответно за САН и ДАН. При включване в проучването 83.5% от пациентите са приемали лечение за АХ и 16.5% не са получавали до момента никакви АХ лекарства. Най-честата причина за започване на лечение с алискирен е незадоволителен контрол на АН с предходна терапия – при 58.6% от всички пациенти. Следват недобра поносимост и недостатъчно придържане към досегашното лечение, съответно при 2.1% и 1.6% от пациентите. След включването на aliskiren по време на началната визита (визита 1) 24.7% от всички пациенти са били на

монотерапия с Aliskiren, а 75.3% са се нуждаели от комбинирана терапия с други антихипертензивни средства. На практика в настоящото проучване липсват ограничения по отношение на съпътстващата АХ терапия. В началото АСЕ инхибитори са получавали 37.4%; диуретици – 28.1%; АРБ – 7.2%; калциеви антагонисти (КА) – 27.6%; бета-блокери – 47.7%. Съпътстващата терапия по време на последната визита (6-месечно лечение с Aliskiren) е включвала диуретици (35.5%), β -блокери (48.8%), калциеви антагонисти (27.3%), като се отчита понижение във времето на използване на комбинации с АСЕ инхибитори (14.3%), ангиотензин рецепторни блокери (2.4%), и фиксирани дозови комбинации, включващи в състава си РААС блокер (фиг. 2).



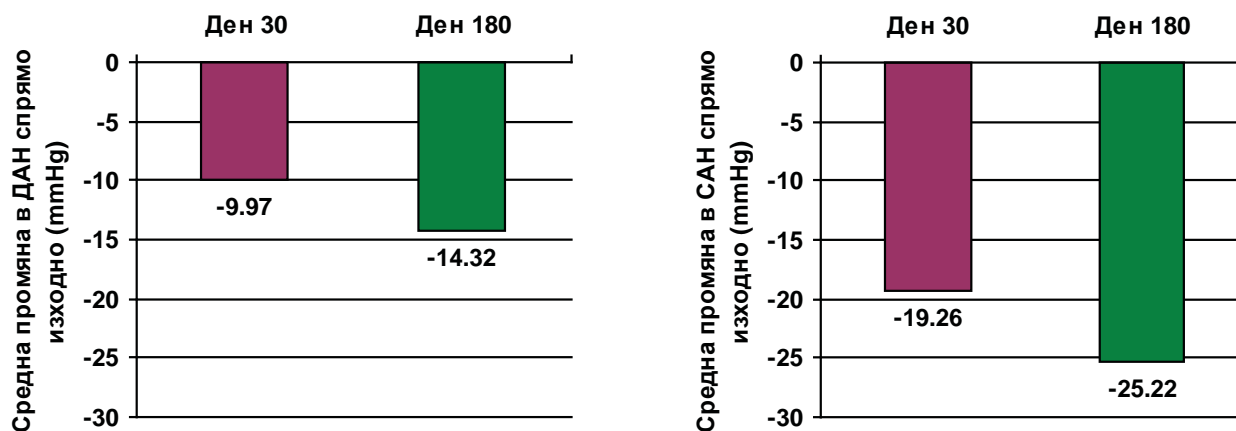
Фиг. 2. Съпътстваща терапия при последната визита (6 месеца)

Ефективност – понижение на АН

В края на проучването е наблюдавано значително понижение на САН и ДАН както за цялата популация от проучването, така и за подгрупите с повишен СС риск (пациенти със захарен диабет, затлъстяване, прекаран МИ и инсулт). Статистически значима редукция на АН е отчетена на 30-ия ден и на 180-ия ден (край на проучването), $p < 0.0001$ спрямо изходно ниво (табл. 2, фиг. 3).

Таблица 2. Редукция на САН на 30 ден (В2,) и на 180 ден (В3) спрямо изходно ниво

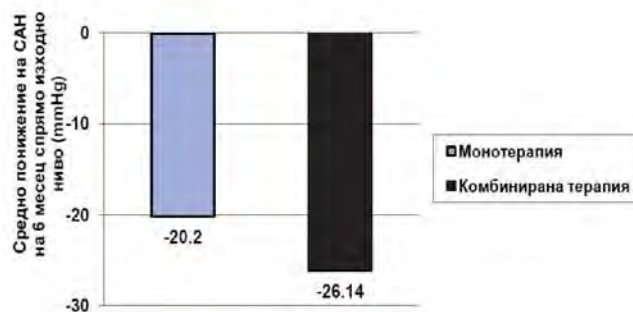
	Δ САН на В 2 Mean (\pm SD)	Δ САН на В 3 Mean (\pm SD)
Всички	19.26 (\pm 21.5)	25.22 (\pm 21.19)
Захарен диабет	19.71 (\pm 19.34)	26.81 (\pm 19.91)
Затлъстяване	20.36 (\pm 17.04)	27.61 (\pm 18.73)



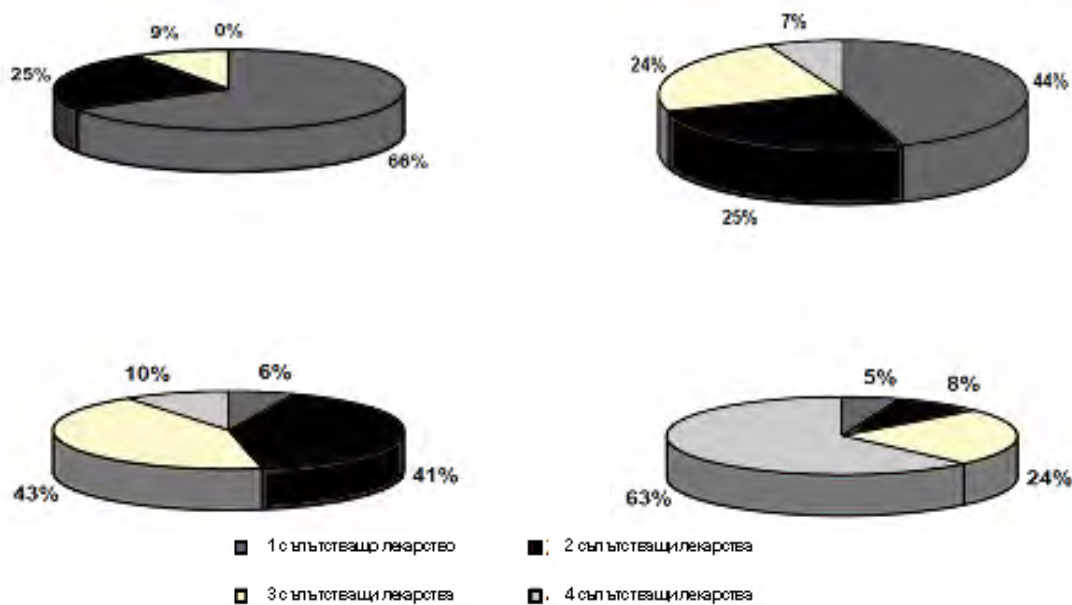
А **В**
 Фиг. 3. Средна промяна в ДАН (А) и САН (В) на визита 2 (30 ден) и в края на проучването (180 ден) спрямо изходно ниво (mm Hg)

И в двете подгрупи – пациенти на моно- или на комбинирана антихипертензивна терапия се отчита значимо понижение на САН и ДАН на 30-ия и 180-ия ден в сравнение с изходните стойности. Ефективността на медикамента, прилаган като монотерапия или като част от комбинирана терапия, изглежда сходна.

Интересен е фактът, че добавянето на алискирен към терапията намалява средния брой на съпътстващите АХ медикаменти в хода на наблюдението – от 2.24 на изходно ниво до 2.19 на 6-ия месец ($p = 0.008$). Промяната е най-осезаема при хипертониците, които се нуждаят от 2, 3 или 4 медикамента за контрол на АН (фиг. 5).



$p = 0.042$ (между групите)
 Фиг. 4. Средно понижение на САН в края на проучването в подгрупите пациенти, получаващи Aliskiren като монотерапия или в комбинирана терапия



Фиг. 5. Динамика в броя на съпътстващите АХ лекарства на края на проучването (шести месец)

Ефективност – контрол на АН

Съгласно действащите от 2007 г. ръководни правила [2] за хипертония на ESH-ESC, прицелните нива на АН за пациенти с неусложнена АХ са САН < 140 mm Hg и ДАН < 90 mm Hg, а за усложнена АХ – съответно САН < 130 mm Hg и ДАН < 80 mm Hg. В края на шестия месец в настоящото проучване, 72.5% от пациентите постигат контрол на АН, а 27.5% не достигат прицелни нива. По отношение на подгрупата пациенти със захарен диабет, контролираните пациенти са 38.6%. С актуализирането на Европейските ръководни правила от 2009 г. [3] се въведе и нов интервал на прицелни стойности на АН при пациентите с АХ и захарен диабет: САН 130-139 mmHg и ДАН 80-85 mm Hg, което промени разпределението на контролираните пациенти в разглежданата подгрупа – 69.3% (табл. 3).

Таблица 3. Контрол на АН според Европейските ръководни правила за хипертония от 2007 г. [2] и 2009 г.

	Контрол на АН 2007 (%)	Контрол на АН 2009 (%)
Всички пациенти	72.5	
Пациенти със захарен диабет	38.6	69.33

Оценка на лекуващите лекари

В края на проучването (6-ия месец), лекуващите лекари са оценявали следните показатели, свързани с ефекта на лечението върху пациентите – достигане на индивидуално прицелно АН, обща ефективност на лечението с алискирен и съдействие на пациента (придържане към терапията).

Достигане на индивидуално прицелно АН 89.2% от всички лекувани пациенти са определени от изследователите като контролирани, т.е. достигнали са прицелни стойности на АН, и само 10.8% – като неконтролирани.

Общата ефективност на лечението с алискирен е определена като много добра или добра при > 90% от пациентите и като средна и под средната – при < 5% от пациентите.

Съдействие на пациентите (придържане към терапията): лекарите са определили общото съдействие от страна на пациентите като

много добро при 78.1% от пациентите, добро – при 20.5% от пациентите, средно – при 1.4% и под средното – при 0% от пациентите.

Профил на безопасност и поносимост

Популацията по отношение на безопасността се състои от всички включени в проучването пациенти (n = 377). По време на визитите, пациентите са проследявани и разпитвани за възникване на евентуални нежелани събития. Само при един пациент е докладвано едно нежелано събитие (диария), което се равнява на честота 0.3%. През целия период на наблюдение не са докладвани никакви сериозни нежелани събития.

Обсъждане

В настоящото проучване за антихипертензивната ефективност на алискирен е наблюдавана значима редукция на АН и подобрение на контрола на хипертонията за период на лечение от 6 месеца. Тези допълнителни данни от рутинната клинична практика в България подкрепят известните резултати от сравнителни клинични изпитвания с алискирен [9].

В края на периода на наблюдение (6-и месец) лечението с алискирен води до статистически значимо понижение на САН (-25.22 mm Hg, p < 0.0001) и ДАН (-14.32 mm Hg, p < 0.0001) спрямо изходно ниво. Освен това, 72.5% от всички пациенти в края на проучването се определят като контролирани, съгласно Европейските ръководни правила за хипертония от 2007 г. [2] (САН < 140 mm Hg и ДАН < 90 mm Hg).

Потенциално важна находка от извършеното проучване е намаляването на броя на съпътстващите АХ медикаменти в края на наблюдението. Важно е да се отбележи, че в началото на проучването "DRive-Bulgaria" всички пациенти са били неконтролирани, съгласно дефинициите на ръководните правила за лечение. Постигането на подобен резултат вероятно се дължи на по-доброто сътрудничество на пациентите към лечението, наред с мощния антихипертензивен ефект.

В "DRive-Bulgaria" са използвани прицелни стойности за контрол на АН съгласно ESH-ESC ръководни правила за хипертония от 2007 г. [2],

а именно: < 140/90 mm Hg за пациенти без диабет и <130/80 mm Hg за пациенти с диабет или преживян сърдечно-съдов инцидент. При използването на общ таргет САН/ДАН < 140/90 mm Hg за популацията в проучването изчисленият дял контролирани пациенти възлиза на 72.5%. Съответно, в подгрупата със съпътстващ захарен диабет, е установен значително по-нисък контрол на АН на 6-ия месец, като резултат от използването на по-стриктния таргет за контрол при диабетици, описан в ръководните правила от 2007 г. [2].

В резултат на данните от проучванията ADVANCE [10] и ACCORD [11], в актуализираните през 2009 г. Европейски ръководни правила [3] се препоръчват по-малко амбициозни, но по-безопасни таргети за контрол на АН при пациенти с диабет: 130-139 mm Hg за САН и 80-85 mm Hg за ДАН. Същото се отнася и за пациенти с анамнеза за СС заболяване. Следователно, ако се използват прицелните стойности от актуализацията през 2009 г., то контролираните диабетици в проучването вече стават 69.3%.

При анализиране на факторите, свързани с пациента, които предопределят изхода от лечението с алискирен, се оказва, че съпътстващи заболявания и състояния като диабет и затлъстяване, както и на някои показатели за увреждане на таргетните органи (микроалбинурия, повишено ниво на креатинин и ЛКХ), са независимо свързани с трудно постигане на контрол на АН и необходимост от комбинирано лечение. Липсват достатъчно данни, за да се направи заключение за ефекта на алискирен върху микроалбинурията, поради факта, че това изследване не е част от рутинното проследяване на популацията пациенти с артериална хипертония в България.

Неотдавна проведени проучвания [12] подчертават клиничната значимост на придържането към лечението. Високата степен на придържане към лечението намалява риска от сърдечно-съдови инциденти с 38% [13]. Придържането към лечението обаче много често не се отчита от лекуващите лекари като фактор при интензифициране на антихипертензивното лечение [14]. Съгласно ръководните правила ESH-ESC от 2007 г. [2], терапията, базирана на Aliskiren, осигурява 24-часова антихипер-

тензивна ефективност при еднократен дневен прием. В настоящото проучване, оценката на лекарите за съдействието на пациентите е повече от окуражаваща – при 98.6% от случаите е определена като много добра или добра. Това съответства на нивата на достигнат контрол и значителната редукция на АН в края на наблюдението.

Лечението с алискирен е било добре поносимо, с много ниска честота на докладвани нежелани събития. От 377 пациенти, включени в проучването, само при един (0.3%) се наблюдава нежелано събитие и при нито един пациент (0%) – сериозно нежелано събитие. Докладваното нежелано събитие (диария) е съответно на данните от кратката характеристика на продукта (КХП, алискирен) [1] и не достига честота от > 5%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящото проучване "DRive-Bulgaria" лечението с алискирен (като монотерапия или като част от комбинирана терапия) води до значителна редукция на САН и ДАН и значимо подобрява контрола на хипертонията, както в цялата популация пациенти, така и в подгрупите с повишен риск (диабет, затлъстяване).

Профилът на поносимост и безопасност на алискирен е съответен на наблюдаваните резултати от контролирани клинични изпитвания и на данните от кратката характеристика на продукта (КХП, алискирен) 1.

Описаното неинтервенционално проучване показва, че алискирен – първият представител на класа на директните ренинови инхибитори, е ефективен, безопасен и добре поносим антихипертензивен медикамент, подходящ за лечение както на новодиагностицирани пациенти с АХ, така и на такива с недостатъчен контрол или недобра поносимост към провежданата АХ терапия.

Използването на алискирен в рутинната клинична практика към настоящия момент трябва да бъде съобразено с актуалните лекарствени показания на продукта: „Алискирен може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства, с изключение на комбинация с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) или ангиотензин II рецепторни блокери

(АРБ), при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²)“ [1].

Проучването “DRIVE-Bulgaria” е спонсорирано от Novartis Pharma. Статията се издава с подкрепата на Novartis Pharma.

Библиография

1. Aliskiren Summary of Product Characteristics, European Medicines Agency (EMA), 17.04.2013; www.ec.europa.eu, accessed on 18 June 2013)
2. Mancia, G. et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. – J. Hypertens., **25**, 2007, № 9, 1751-1762.
3. Mancia, G. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. – J. Hypertens., **27**, 2009, 2121-2158.
4. Kearney, P. M. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. – Lancet, **365**, 2005, 217-223.
5. Lawes, C. M., S. Vander Hoorn et A. Rodgers. Global burden of blood-pressure-related disease. – Lancet, **371**, 2008, № 9623, 1513-1518.
6. Hypertension in Diabetes Study Group. HDS 1: prevalence of hypertension in newly presenting Type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. – J. Hypertens., **11**, 1993, 309-317.
7. Oh, B-H. et al. Aliskiren, the first in a new class of direct renin inhibitors for hypertension: present and future perspectives. – Exp. Opin. Pharmacother., **8**, 2007, 2839-2849.
8. Schmieder, R. E. et al. Renin inhibitors: optimal strategy for renal protection. – Curr. Hypertens. Rep., **9**, 2007, 415-421.
9. Andersen, K. et al. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. – J. Hypertens., **26**, 2008, № 3, 589-599.
10. ADVANCE Study Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. – N. Engl. J. Med., **358**, 2008, 2560-2572.
11. ACCORD Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. – N. Engl. J. Med., **358**, 2008, 2545-2559.
12. Osterberg, L. et T. Blaschke. Adherence to medication. – N. Engl. J. Med., **353**, 2005, № 5, 487-497.
13. Mazzaglia, G. et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. – Circulation, **120**, 2009, № 16, 1598-1605.
14. Heisler, M. et al. When more is not better: treatment intensification among hypertensive patients with poor medication adherence. – Circulation, **117**, 2008, № 22, 2884-2892.

РОЛЯ НА ЕНДОТЕЛНАТА ДИСФУНКЦИЯ И АВТОНОМНАТА НЕРВНА СИСТЕМА В ОЦЕНКАТА НА РИСКА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ

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

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM ACTIVITY FOR RISK ASSESSMENT IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

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

Резюме:

Ендотелната дисфункция (ЕД) е основен патофизиологичен фактор на атеросклеротичната болест и нейните усложнения и се наблюдава при пациентите с висок кардиоваскуларен риск. Нарушената автономна регулация се свързва с повишен риск от заболяемост и смъртност при пациентите с исхемична болест на сърцето (ИБС). Целта на нашето проучване е да се изследва връзката между ЕД и регулацията на автономната нервна система (АНС) като патогенетичен фактор в развитието на остър коронарен синдром (ОКС). Изследвани са 42-ма пациенти с ОКС (66.54 ± 11.13 години) – работна група, 20 пациенти с рискови фактори за ИБС – контролна група (59.35 ± 8.87 години) и 20 здрави контроли (51.15 ± 8.37 години). Ендотелната функция е оценена чрез измерване на индекса на реактивна хиперемия (ИРХ) с периферна артериална тонометрия. Параметрите за вариабилност на сърдечната честота (ВСЧ) – RMSSD, pNN50, SDNN, SDANN, high frequency (HF), low frequency (LF), LF/HF ratio, Valsalva ratio и Stand ratio са използвани за оценяване на активността на АНС. ИРХ е сигнификантно по-нисък при пациентите с ОКС и тези от контролната група в сравнение със здравите контроли (1.57 ± 0.53 и 1.82 ± 0.37 спрямо 2.05 ± 0.42 , $p = 0.007$). Пациентите с ОКС се характеризират със сигнификантно по-ниски стойности на SDANN и LF в сравнение със здравите контроли (12.45 ± 9.43 спрямо 18.27 ± 18.11 , $p = 0.007$ и 0.073 ± 0.033 спрямо 0.079 ± 0.024 , $p = 0.048$). Здравите контроли имат сигнификантно по-високи стойности на SDNN и Valsalva ratio спрямо контролната група (50.82 ± 18.14 спрямо 50.37 ± 54.95 , $p = 0.026$ и 1.40 ± 0.13 спрямо 1.36 ± 0.38 , $p = 0.006$). ИРХ корелира с високочестотните HF, ($r = -0.27$, $p = 0.041$) и нискочестотните LF ($r = 0.29$, $p = 0.027$) показатели за ВСЧ. Изследването на връзката между ЕД и активността на АНС може да бъде полезен диагностичен метод за идентифициране на високорисковите пациенти, при които започването на ранна медикаментозна терапия би могло да предотврати развитието на усложнения, а при пациентите с ОКС да намали риска от повторни сърдечно-съдови събития.

Ключови думи:

ендотелна дисфункция, автономна нервна система, остър коронарен синдром

Адрес

Д-р Тонка Куртева, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна” – ИСУЛ, ул. “Бяло море” № 8, 1527 София, тел: +359 898201225, e-mail: t.kourteva@abv.bg

за кореспонденция:

Summary:

Endothelial dysfunction (ED) is a pivotal mechanism in the pathogenesis of atherosclerotic diseases and its complications. ED can be observed in people with risk factors for coronary artery disease (CAD). Autonomic nervous system (ANS) dysfunction is associated with increased risk of morbidity and mortality in patients with CAD. The aim of our study was to assess the interaction between ED and ANS regulation in acute coronary syndrome (ACS) development. 42 patients with ACS (66.54 ± 11.13 years), 20 patients with risk factors for CAD-control group (59.35 ± 8.87 years) and 20 healthy subjects (51.15 ± 8.37 years) were examined. Endothelial function was assessed by peripheral arterial tonometry reactive hyperemia index (PAT-RHI). Heart rate variability (HRV) indices – RMSSD, pNN50, SDNN, SDANN, High frequency (HF), Low frequency (LF), LF/HF ratio, Valsalva ratio and Stand ratio were used to define autonomic nervous system activity. PAT-RHI was lower in patients with ACS and in patients with risk factors, compared to healthy subjects (1.57 ± 0.53 and 1.82 ± 0.37 vs. 2.05 ± 0.42 , $p = 0.007$). Patients with ACS had

significantly lower SDANN and LF compared to healthy subjects (12.45 ± 9.43 vs. 18.27 ± 18.11 , $p = 0.007$ and 0.073 ± 0.033 vs. 0.079 ± 0.024 , $p = 0.048$). Healthy subjects had significantly higher SDNN and Valsalva ratio compared to control group patients (50.82 ± 18.14 vs. 50.37 ± 54.95 , $p = 0.026$ and 1.40 ± 0.13 vs. 1.36 ± 0.38 , $p = 0.006$). PAT-RHI correlate with HF ($r = -0.27$, $p = 0.041$) and LF ($r = 0.29$, $p = 0.027$) parameters. Assessment of interaction between ED and ANS activity could be a useful diagnostic tool to identify patients in risk for CAD. Early initiation of medical treatment could prevent the development of complications, and in patients with ACS - reduce the risk for future cardiovascular events.

Key words: endothelial dysfunction, autonomic nervous system activity, acute coronary syndrome

Address for correspondence: Dr. Tonka Kurteva, Clinic of Cardiology, UMHAT "Tsaritsa Yoanna" – ISUL, 8, Bialo more St., 1527 Sofia, Phone: + 359 898201225, e-mail: t.kourteva@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Острият коронарен синдром (ОКС) е социално значимо заболяване с висока смъртност. Патогенезата на ОКС включва руптура на нестабилната атеросклеротична плака с последваща тромбоцитна активация и агрегация. Ендотелната дисфункция (ЕД) е основен патогенетичен фактор на атеросклеротичните заболявания и техните усложнения и се наблюдава още преди настъпването на морфологични промени в съдовете. Оценката на ендотелната функция е важен фактор за откриване на ранните структурни промени на съдовата стена [1]. Автономната нервна система (АНС) играе важна роля в регулацията на сърдечно-съдовата система. При нарушение в регулацията на АНС се наблюдава повишена симпатикова активност и понижена парасимпатикова активност [8], което е свързано с повишен риск от развитие на сърдечно-съдови усложнения, включително и животозастрашаващи [2, 3]. Съществува баланс между освобождаването на вазодилатиращи фактори от съдовия ендотел и вазоконстрикцията вследствие на симпатиковата нервна стимулация. Автономната дисрегулация и ЕД се наблюдават в ранните стадии на развитието на коронарната лезия и са маркер за повишен сърдечно-съдов риск [4].

Цел

Изследване на ролята на взаимовръзката между ендотелната дисфункция и нарушената автономна регулация в патогенезата на ОКС,

което да послужи като модел за стратификация на риска в допълнение към стандартните рискови фактори.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода от октомври 2011 г. до декември 2012 г. в Клиниката по кардиология на УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУЛ, са изследвани 82-ма пациенти, разпределени в следните групи: 42-ма пациенти с ОКС (остър миокарден инфаркт със ST-елевация, остър миокарден инфаркт без ST-елевация и нестабилна стенокардия), 20 пациенти с два или повече рискови фактора за ИБС (артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия, тютюнопушене, фамилна обремененост за ИБС) и 20 здрави контроли. Изключващи критерии са хемодинамично значими клапни лезии, предсърдно мъждене, заболявания на перикарда, възпалителни заболявания, неоплазми, неподписано информирано съгласие, зависимости.

След подписване на информирано съгласие на всички пациенти е снета анамнеза, извършен е физикален преглед. Изследването на всички пациенти е проведено при еднакви условия, в едни и същи часове. Всички физикални, инструментални изследвания и взимането на венозна кръв са проведени в един ден, след 12-часов интервал от прием на храна, кофеинсъдържащи напитки и алкохол.

Артериалното налягане е измерено в седнало положение, след 10 минути в покой, на двете ръце, след което три последователни измервания през две минути на ръката с отчете

тени по-високи стойности, определена е средната стойност.

Електрокардиография. При пациентите е проведено 12-канално ЕКГ изследване, при скорост на хартията 25 mm/s и волтаж 10 mm/mV.

Оценка на ендотелната функция. Ендотелната функция е изследвана чрез периферна артериална тонометрия (ПАТ) с апарата ENDO-PAT 2000, представляващ компютърно-базирана система за неинвазивна оценка на съдовата ендотелна функция въз основа на ендотел-зависимите промени в съдовия обем чрез биосензори на повърхността на пръстите, след индукция на реактивна хиперемия, предизвикана със стандартна 5-минутна оклузия на брахиална артерия. За наличието на ендотелна дисфункция се съди по автоматично изчисления индекс на реактивна хиперемия (IPX), представляващ съотношението на пост-и преоклузивните ПАТ сигнали, коригирани за основния съдов тонус на изследваната ръка.

Оценка на активността на автономната нервна система. АНС е оценена чрез параметрите на ВСЧ със системата SphygmoCor. Времевете (RMSSD – средно квадратично на разликите между всеки два последователни нормални RR интервала, SDNN – стандартно отклонение на всички NN интервали, SDANN – на всеки 5 минути се определя средния RR интервал, рNN50 – процент на последователните интервали, които се различават с повече от 50 ms) и честотни параметри (LF – с честота 0.04-0.15 Hz, HF – с честота 0.15-0.4 Hz, LF/HF ratio) са изследвани чрез краткосрочен анализ за 15-минутен период. При пациентите от контролната група и при здравите контроли са приложени и Valsalva ratio (отношение между най-ниската и най-високата честота след прием на Валсалва) и Stand ratio (отношението 30:15, като се счита, че най-високата честота е на 15-ата секунда след изправянето, а най-бавната на 30-ата).

Лабораторни изследвания. На всички пациенти е изследван липиден профил и кръвна захар на гладно, а при пациентите с ОКС и креатинин фосфокиназа (СРК), креатинин фосфокиназа МВ-фракция (СРК МВ) и тропонин. Лабораторните тестове са осъществени в

Клиничната лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна” – ИСУЛ.

Статистически анализ. Резултатите са представени като средна стойност и стандартно отклонение, ниво на значимост $p < 0.05$. χ^2 -метод е използван за сравнение на качествени променливи. Критерият на Kolmogorov–Smirnov е приложен за оценка на разпределението на извадката. С T-test на Student-Fisher са сравнени количествени променливи в две групи при правилно разпределение. Дисперсионен анализ (ANOVA), с корекция на Bonferroni, е приложен при сравняване на средни величини в повече от две категории. Корелационен анализ, с коефициент на Pearson за линейна корелация – за асоциация между количествени променливи. За обработка на резултатите е използван статистически пакет SPSS 17.

РЕЗУЛТАТИ

Демографска характеристика и рисков профил на пациентите

Не се открива статистически значима разлика във възрастта и разпределението по пол между трите групи. Всички пациенти с ОКС и тези от контролната група са с артериална хипертония. Съществува сигнификантна разлика в процента на пушачите между трите групи $p = 0.015$. Не се установява статистически значима разлика по отношение на честотата на захарния диабет и затлъстяването, както и относно стойностите на LDL и HDL холестерола. Пациентите с ОКС и контролната група се характеризират с по-високи стойности на серумния холестерол спрямо здравите контроли (5.19 ± 1.44 и 6.1 ± 1.58 спрямо 4.76 ± 0.78 , $p = 0.036$). Здравите контроли имат сигнификантно по-ниски стойности на триглицеридите в сравнение с контролната група и пациентите с ОКС (1.01 ± 0.49 спрямо 2.78 ± 1.76 и 1.85 ± 1.01 , $p = 0.001$). Пациентите с рискови фактори и тези с ОКС имат сигнификантно по-високи стойности на индекса на телесната маса спрямо здравите контроли (29.35 ± 4.43 и 28.73 ± 4.19 спрямо 24.94 ± 3.19 , $p = 0.001$). Установява се сигнификантна разлика в стойностите на кръвната захар при пациентите с ОКС и контролната група в

сравние с здравите индивиди (7.47 ± 3.02 и 6.77 ± 1.42 спрямо 5.03 ± 0.63 , $p = 0.01$). По отношение на жизнените показатели пациентите с ОКС и контролната група се характеризират с по-високи стойности на систолното артериално налягане (САН) в сравнение със здравите контроли (128.17 ± 16.88 и $127.45 \pm$

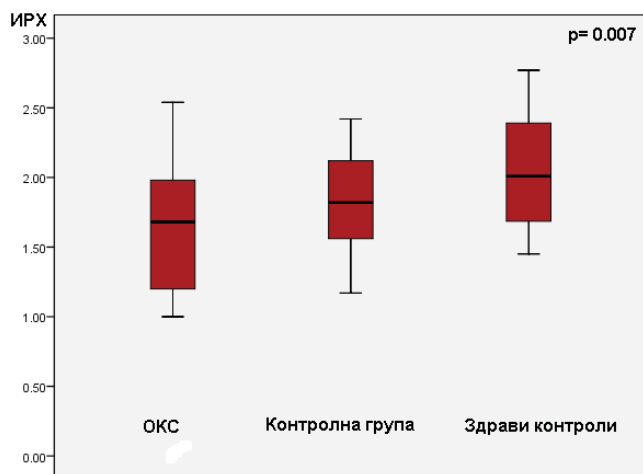
15.12 спрямо 113.60 ± 13.18 , $p = 0.003$), както и по-високи стойности на диастолното артериално налягане (ДАН) спрямо здравите индивиди (77.61 ± 10.85 и 73.15 ± 6.28 в сравнение с 67.45 ± 9.20 , $p = 0.001$). Демографската характеристика и рисковият профил на трите групи са представени в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика на пациентите

Параметър	ОКС N = 42	Контролна група N = 20	Здрави контроли N = 20	P value
Пол, жени %	35.7	60	40	NS
Възраст, години	66.54 ± 11.13	59.35 ± 8.87	51.15 ± 8.37	NS
АХ%	100	100	0	0.005
Захарен диабет%	35.7	50	0	NS
Дислипидемия%	73.8	85	0	0.077
Обезитас%	31	40	0	NS
Тютюнопушене%	52.4	40	0	0.015
Общ холестерол mmol/l	5.19 ± 1.44	6.1 ± 1.58	4.76 ± 0.78	0.036
LDL mmol/l	3.24 ± 1.21	3.68 ± 1.19	2.86 ± 0.64	NS
HDL mmol/l	1.32 ± 1.74	1.09 ± 0.3	1.29 ± 0.24	NS
TG mmol/l	1.85 ± 1.01	2.78 ± 1.76	1.01 ± 0.49	0.001
BMI kg/m ²	28.73 ± 4.19	29.35 ± 4.43	24.94 ± 3.19	0.001
Глюкоза mmol/l	7.47 ± 3.02	6.77 ± 1.42	5.03 ± 0.63	0.01

Показатели за ендотелна дисфункция – индекс на реактивна хиперемия

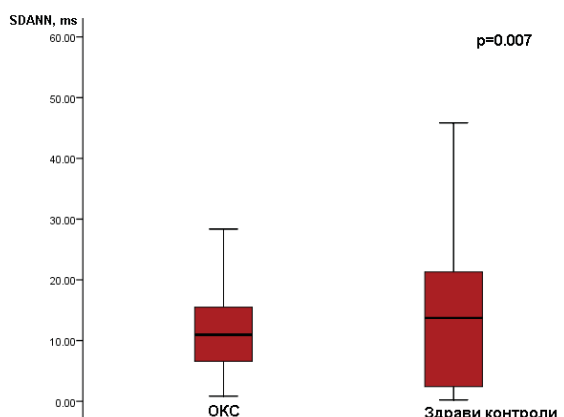
ИРХ е сигнификантно по-нисък при пациентите с ОКС и тези от контролната група в сравнение със здравите контроли (1.57 ± 0.53 и 1.82 ± 0.37 спрямо 2.05 ± 0.42 , $p = 0.007$) (фиг. 1).



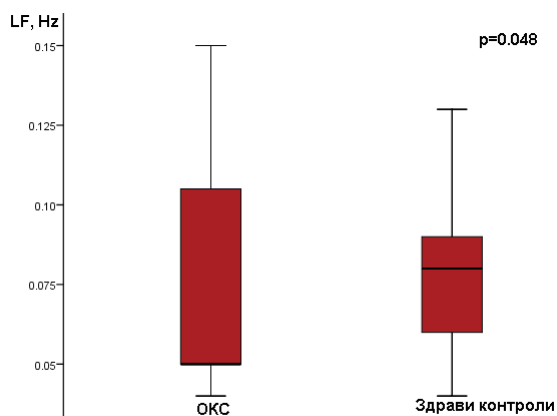
Фиг. 1. ИРХ между трите групи

Показатели за варибилност на сърдечната честота

Пациентите с ОКС се характеризират със сигнификантно по-ниски стойности на SDANN (12.45 ± 9.43 спрямо 18.27 ± 18.11 , $p = 0.007$) (фиг. 2) и сигнификантно по-ниски стойности на LF (0.073 ± 0.033 спрямо 0.079 ± 0.024 , $p = 0.048$) в сравнение със здравите контроли (фиг. 2Б, табл. 2). Не се открива сигнификантна разлика в показателите за варибилитет на сърдечната честота (ВСЧ) между пациентите с ОКС и контролната група. Здравите контроли имат сигнификантно по-високи стойности на SDNN и Valsalva ratio в сравнение с пациентите от контролната група (фиг. 3А и 3Б, табл. 2) (50.82 ± 18.14 спрямо 50.37 ± 54.95 , $p = 0.026$ и 1.40 ± 0.13 в сравнение с 1.36 ± 0.38 , $p = 0.006$).



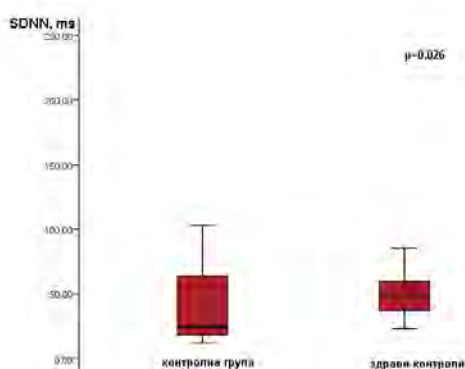
Фиг. 2А. SDANN (ms) при ОКС и здрави контроли



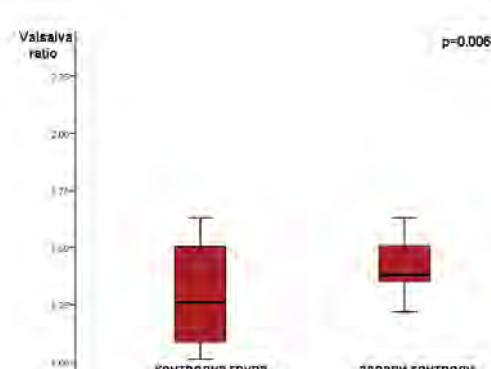
Фиг. 2Б. LF (Hz) при ОКС и здрави контроли

Таблица 2. Показатели за ВСЧ

Показатели за ВСЧ при ОКС и здрави индивиди			
Параметър	ОКС N = 42	Здрави контроли N = 20	P value
SDANN ms	12.45 ± 9.43	18.27 ± 18.11	0.007
LF Hz	0.073 ± 0.033	0.079 ± 0.024	0.048
Показатели за ВСЧ при контролна група и здрави индивиди			
Параметър	Контролна група N = 20	Здрави контроли N = 20	P value
SDNN ms	50.37 ± 54.95	50.82 ± 18.14	0.026
Valsalva ratio	1.36 ± 0.38	1.40 ± 0.13	0.006



Фиг. 3А. SDNN (ms) при контролна група и здрави индивиди

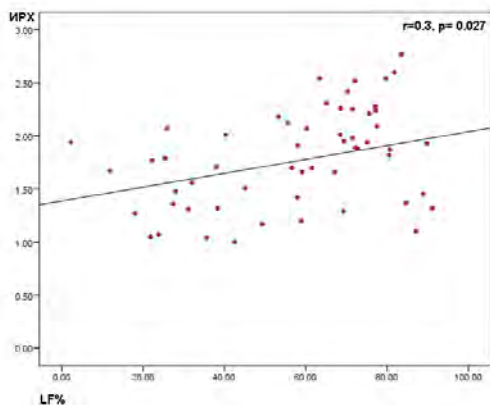


Фиг. 3Б. Valsalva ratio при контролна група и здрави индивиди

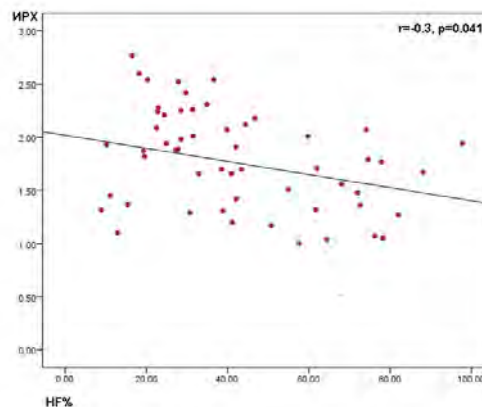
Корелационен анализ

ИРХ корелира с възрастта ($r = -0.4$, $p = 0.001$), високочестотните ($r = -0.3$, $p = 0.041$) и нискочестотните, ($r = 0.3$, $p = 0.027$) показатели

за ВСЧ (фиг. 4А и 4Б). В настоящото проучване не се открива корелационна връзка между ИРХ и стойностите на общия холестерол, LDL холестерола, HDL холестерола и триглицеридите (ТГ).



Фиг. 4А. Корелация между IPX и LF%



Фиг. 4Б. Корелация между IPX и HF%

ОБСЪЖДАНЕ

Разбирането на патогенетичните механизми на ОКС е важен фактор в изработването на модели за оценка на риска при тази група пациенти [6].

В настоящото проучване са използвани неинвазивни методи за изследване на ендотелната функция и АНС. Резултатите показват, че IPX е сигнификантно по-нисък при групата с ОКС. Той е понижен още при контролната група, преди настъпването на усложнения, което го прави ранен маркер за рисковата стратификация. Rubinshtein и сътр. изследват прогностичната стойност на IPX като допълнителен индекс във Framingham рисковата скала [18]. Подобно на нашето изследване и при тях по-ниските стойности на IPX се наблюдават при пациентите с по-лош рисков профил. Наличието на ЕД е доказано като независим предиктор за бъдещи неблагоприятни сърдечно-съдови събития [13]. Bonetti и сътр. установяват 80% сензитивност и 85% специфичност на ПАТ при оценката на коронарна ендотелна дисфункция, в сравнение с инвазивната оценка по време на ангиография при стойности на IPX < 1.35 [5].

Пациентите с ОКС и тези от контролната група са с по-ниски стойности на SDANN и LF спрямо здравите индивиди. Tsuji и сътр. доказват ролята на ВСЧ като независим предиктор за бъдещи сърдечно-съдови събития [19]. В ARIC Case-cohort Study е изследван ВСЧ при група от 900 пациенти без предшестваща ИБС [15]. При лицата с по-ниски стойности на показателите се наблюдава повишен риск за всички неблагоприятни сърдечно-съдови събития. Подобно на нашето проучване те се характеризират и с по-лош рисков профил в сравнение с тези с по-висок ВСЧ.

При работната група се установяват по-високи стойности на кръвната захар, общия холестерол, триглицеридите и индекса на телесната маса. По-голямата част от тях са с дислипидемия, всички са с артериална хипертония, сигнификантно повече са пушачи. В нашето проучване не се открива корелация между IPX и стойностите на общия холестерол, LDL холестерола, ТГ и HDL холестерола. Противоположно на нашите резултати редица автори откриват сигнификантна връзка между IPX и други рискови фактори за ИБС. Kuvin и сътр. констатират обратна корелация между IPX и рискови фактори, като хипертония, дислипидемия, тютюнопушене и фамилна обремененост [13]. Разликата най-вероятно се дължи на малката извадка, както и на факта, че пациентите с артериална хипертония провеждат медикаментозна терапия и са с оптимален контрол на артериалното налягане. По-голямата част от лицата от работната група и тези от контролната група са били на терапия със статин преди провеждане на изследването.

Честотните показатели за ВСЧ корелират с IPX, по което може да се предположи, че съществува асоциация между регулацията на АНС и ендотелната функция. Редица проучвания доказват, че повишената симпатиковата стимулация води до увреждане на ендотелната функция. Ferdinando Iellamo и сътр. търсят връзката между ендотелната дисфункция и нарушената автономна регулация при родственици на пациенти със захарен диабет [12]. Те се характеризират с нарушена ендотелна функция и увеличен симпатиков тонус, които се асоциират с нарушения барорефлексен контрол на сърдечната честота. A. Pinter и сътр. изследват ролята на ендотелната функция като независим предиктор за вагусовата

активност при здрави индивиди [16]. Резултатите показват положителна корелация между вагусовите показатели за ВСЧ и ендотелната функция. Подобно на нашето проучване се установява обратна корелация между някои от показателите за ВСЧ с рисковите фактори за ИБС. S. Watanabe и сътр. доказват ролята на показателите за вариабилитет на сърдечната честота като допълнителен фактор към ендотелната дисфункция за оценка на риска при пациенти с ИБС [21]. Други проучвания при здрави индивиди показват, че повишаването на азотния оксид води до потискане на симпатиковата активност и до увеличаване на вагусовата активност [7, 20]. M. Hijmering и сътр. потвърждават, че повишената симпатикова активност намалява медираната от кръвотока вазодилатация при здрави индивиди [10]. H. Pekdemir и сътр. изследват ВСЧ, ендотелин 1 (ET-1) и серумните нива на NO при пациенти с ангиографски установен забавен коронарен кръвоток [17]. Те установяват, че ниските нива на NO, повишените нива на ET-1, както и атеросклерозата могат да доведат до понижаване на ВСЧ, което да доведе до нарушаване в коронарния кръвоток. H. Huang и сътр. доказват, че при пациенти с нарушено възстановяване на сърдечната честота след физическо усилие ВСЧ може да се използва като предиктор за наличие на ЕД [11]. Допълнителни изследвания са необходими за уточняване на точните механизми, които свързват ЕД с нарушената автономна регулация [9].

ОГРАНИЧЕНИЯ НА ПРОУЧВАНЕТО

В проучването са включени малък брой лица поради множество изключващи критерии и краткия период на набиране на пациенти.

Наличието на ритъмна патология е пртивоказание, защото изследването на вариабилитета на сърдечната честота със SphygmoCor изисква пациентът да бъде в синусов ритъм. Проучването е срезово, показва само асоциация, а не причинно-следствена връзка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изследването на ендотелната функция и SDNN, SDANN, HF и LF от показателите за вариабилитет на сърдечната честота може да бъде използвано в клиничната практика за точна стратификация на риска при пациенти с ИБС, в допълнение към стандартните рискови

фактори, с цел вземане на терапевтично решение, което може да намали честотата на неблагоприятните сърдечно-съдови събития.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Денчев, С. Ендотелна функция и дисфункция. – Бълг. кардиол., **12**, 2006, № 1, 5-11.
2. Прокопова, Р. и сътр. Диагностична стойност на показатели за RR-вариабилитет при лека хипертония I. Резултати от сутрешни изследвания. – Бълг. кардиол., **3/4**, 2001, 5-13.
3. Прокопова, Р. и сътр. Диагностична стойност на показатели за RR-вариабилитет при лека хипертония II. Резултати от следобедни изследвания. – Бълг. кардиол., **3/4**, 2001, 14-20.
4. Burnstock, G. Local mechanisms of blood flow control by perivascular nerves and endothelium. – J. Hypertens., 1990, Suppl. 8, 95-106.
5. Bonetti, P et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. – JACC, **44**, 2004, 2137-2147.
6. Crea, F. et al. Pathogenesis of acute coronary syndromes. – JACC, **1**, 2013, 1-11.
7. Chowdhary et al. Nitric Oxide and Cardiac Autonomic Control in Humans. – Hypertension, **36**, 2000, 264-269.
8. Dekker, J. M. et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis risk in communities. – Circulation, **102**, 2000, 1239-1244.
9. Harris, K. et al. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. – Psychosom. Med., **66**, 2004, 153-164.
10. Hijmering, M. et al. Sympathetic activation markedly reduces endothelium dependent, flow-mediated vasodilation. – J. Am. Coll. Cardiol., **39**, 2002, 683-688.
11. Huang, H. et al. Usefulness of attenuated heart rate recovery immediately after exercise to predict endothelial dysfunction in patients with suspected coronary artery disease. – Am. J. Cardiol., **93**, 2004, 10-13.
12. Iellamo, F. et al. Concomitant impairment in endothelial function and neural cardiovascular regulation in offspring of type 2 diabetic subjects. – Hypertension, **48**, 2006, 418-423.
13. Kuvvin, T. et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. – AHJ, **146**, 2003, 168-174.
14. Naomi, M. et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the framingham heart study. – Circulation, **117**, 2008, 2467-2474.
15. Owlya, R. et al. Cardiovascular and sympathetic effects of nitric oxide inhibition at rest and during static exercise in humans. – Circulation, **96**, 1997, 3897-3903.
16. Pinter, A. et al. Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects. – Autonomic Neurosci., **169**, 2012, 107-112.
17. 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.
18. Rubinshtein, R. et al. Assessment of endothelial function by peripheral arterial tonometry predicts cardiovascular adverse events. – Eur. Heart J., **31**, 2010, 1142-1148.
19. Tsuji, H. et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: the Framingham Heart Study. – Circulation, **94**, 1996, 2850-2855.
20. Young, C. et al. Inhibition of nitric oxide synthase evokes central sympatho-excitation in healthy humans. – J. Physiol., 2009, 4977-4986.
21. Watanabe, S. et al. Simultaneous heart rate variability monitoring enhances the predictive value of flow-mediated dilation in ischemic heart disease. – Circulation, **77**, 2013, 1018-1025.

КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧНА ПОЛИМОРФНА КАМЕРНА ТАХИКАРДИЯ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

А. Кънева-Ненчева¹, Г. Де Ферари², П. Шварц², Л. Кротти³, И. Кожухаров⁴ и М. Цонзарова¹

¹Клиника по детски болести и детска кардиология, НКБ – София

²Клиника по кардиология, Фондация IRCCS – Павия, Италия

³Лаборатория по молекулярна биология, Фондация IRCCS – Павия, Италия

⁴Отделение по кардиостимулация, НКБ – София

CATECHOLAMINERGIC POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA – CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

A. Kaneva-Nencheva¹, G. De Ferrari², P. Schwartz², L. Crotti³, I. Kozhuharov⁴ and M. Tzonzarova¹

¹Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, National Heart Hospital – Sofia

²Department of Cardiology, Foundation IRCCS – Pavia, Italy

³Laboratory of molecular biology, Foundation IRCCS – Pavia, Italy

⁴Department of cardiostimulation, National Heart Hospital – Sofia

Резюме: Катехоламинергичната полиморфна камерна тахикардия (КПКТ) е фамилна злокачествена аритмия, изявяваща се с индуциран от физическо натоварване синкоп или внезапна сърдечна смърт (ВСС) при пациенти без структурна кардиопатия. Лечението, целящо потискане на катехоламинната секреция и предотвратяването на синкопалните епизоди, е трудно. Прилагането на бета-блокери често е неефективно и се налага имплантация на кардиовертер дефибрилатор (ICD). Разпознаването и прекъсването на пристъпите с електрошок може да отключи порочен кръг с „електрическа буря“ и множество последващи електрошокове. Лявата сърдечна симпатикусова денервация (ЛССД) ефективно и трайно потиска катехоламинната секреция. Представяме фамилия с ВСС и генетично доказана при 3-ма членове КПКТ. Пробандът е 17-годишна девойка, при която трудното терапевтично повлияване и „електрическата буря“ след имплантация на ICD е причина за ЛССД. Впоследствие на фона на висока доза бета-блокери и под защитата на ICD е без синкоп през следващите 30 месеца.

Ключови думи: катехоламинергична полиморфна камерна тахикардия, имплантабилен кардиовертер дефибрилатор, лява сърдечна симпатикусова денервация, аритмия, внезапна сърдечна смърт

Адрес за кореспонденция: Доц. д-р Анна Кънева-Ненчева, д.м., Клиника по педиатрия, Национална кардиологична болница, ул. „Коньовица“ № 65, 1309 София, тел./факс 02 9201471, e-mail: kaneva_anna@abv.bg

Summary: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) is inherited malignant arrhythmia presented with exercise induced syncope or sudden cardiac death (SCD) in cases without structural heart disease. The management aimed at suppression of catecholamine secretion and prevention of syncopal episodes is difficult. An application of beta blocker therapy is frequently ineffective and imposes the implantation of cardioverter defibrillator (ICD). The identification and interruption of the ventricular tachycardia by ICD may provoke a vicious cycle with electric storms and multiple consecutive shocks. Left cardiac sympathetic denervation (LCSD) effectively and sustainably suppresses catecholamine secretion. Presented herein is a family with SCD and genetically proved CPVT in 3 members. The proband was a 17-year-old girl, whose difficult therapeutic control and electric storms after ICD implantation were the reason for LCSD. The syncopal episodes disappeared in the next 30 months under high beta blocker doses and the protection of ICD.

Key words: catecholaminergic ventricular tachycardia, implantable cardioverter defibrillator, left cardiac sympathetic denervation, arrhythmia, sudden cardiac death syndrome

Address for correspondence: Assoc. Prof. Anna Kaneva-Nencheva, MD, PhD. Department of Pediatric Cardiology, National Heart Hospital, 65, Konyovitsa st., Bg – 1309 Sofia, e-mail: kaneva_anna@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Катехоламинергичната полиморфна камерна тахикардия (КПКТ) е една от първичните аритмии, причина за внезапна смърт в детската възраст [2].

Наименованието КПКТ е дадено от А. Leenhardt през 1995 г. на състояние, описано за първи път през 1960 г. от К. Berg [12] на фамилна злокачествена аритмия, провокирана от стрес или усилие с висок риск за ВСС, при липса на структурна кардиопатия. През 2001 г. S. Priori и P. Laitinen доказват подлежащия генетичен дефект [11, 18]. През последните 10 години се отбелязва голям напредък в разкриването на генетиката и отношението генотип/фенотип, патофизиологията и терапевтичното поведение, но все още остават много нерешени проблеми.

Представяме случай на дете, лекувано в Отделението по детска кардиология на Клиниката по педиатрия към НКБ, с фамилна КПКТ, създал значителни терапевтични затруднения.

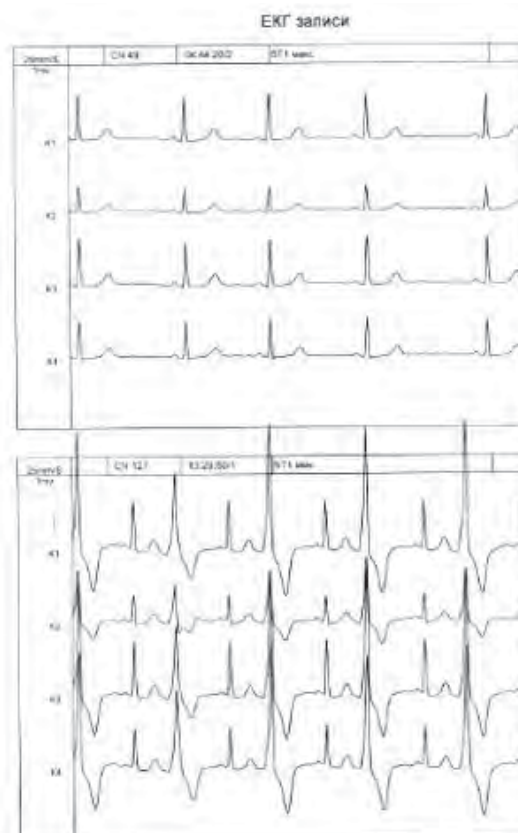
ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

Девојката е хоспитализирана в Отделението по детска кардиология (ОДК) на 12-годишна възраст. Момичето получава първи синкоп през пролетта на 2005 г. (10-годишна възраст) в училище, когато насилствено е накарано да пуши. През следващите месеци в училище получава няколко епизода на „прилошаване”, винаги провокирани от възбуда, протичащи със замъглено виждане и краткотрайна загуба на съзнание, на които родителите не обръщат внимание. За първи път родителите наблюдават припадък през септември 2005 г., когато след конфликт с брат си, у дома, получава генерализиран тонично-клоничен гърч със загуба на съзнание и инконтиненция на тазовите резервоари. По спешност е хоспитализирана в районната болница, където е поставена диагноза епилепсия и е започнато лечение с карбамазепин (тегретол), без ефект върху синкопите. През 2006 г. получава 5-6 припадъка, винаги при силна възбуда в училище, някои от тях при физическо натоварване.

През февруари 2007 г. е насочена за консултация в НКБ и е хоспитализирана в ОДК. В семейството има случай на ВСС – брат на майката умира внезапно на 14-годишна възраст в ОДК на НКБ, 30 дни след имплантация на постоянен електрокардиостимулатор (ЕКС). Майката и бабата на детето са с имплантиран ЕКС.

Като млада майката е получавала гърчове, за които е лекувана с антиконвулсанти, без ефект.

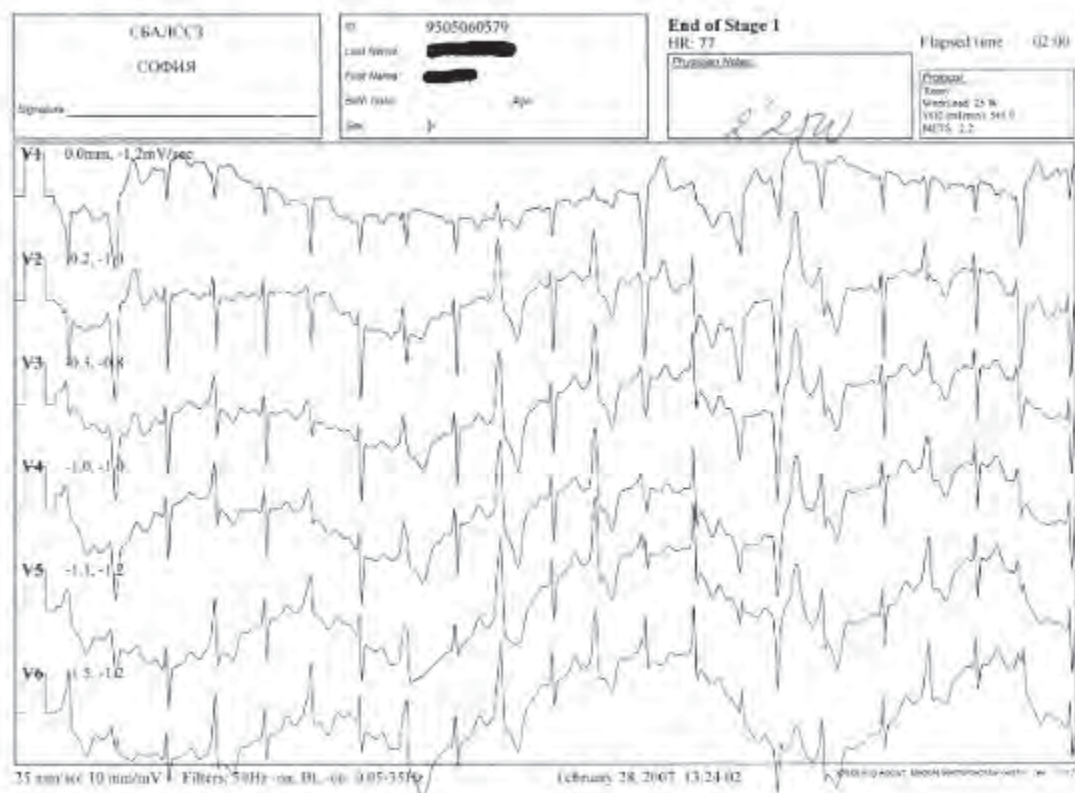
При хоспитализацията болната е в запазено общо състояние с ритмична, брадикардна сърдечната дейност 52 уд./min, артериално налягане 100/60 mm Hg, без шумова находка. ЕКГ – синусова брадикардия, сърдечна честота (СЧ) 60 уд./min, ел. ос +66°, липсва камерно обременяване, QTc – 392 ms. ЕхоКГ – липсва структурна кардиопатия, нормални размери и запазена функция на лявата камера с фракция на изтласкване 70%. На холтер-ЕКГ е със СЧ в границите 45-127 уд./min. При СЧ над 120 уд./min е регистриран кратък епизод на бигеминия (фиг. 1). При работна ЕКГ проба (РЕП) изходната СЧ е 68 уд./min (фиг. 2). На първо стъпало 25 W при СЧ 122 уд./min е с поява на камерни екстрасистоли с морфология на ЛББ и ДББ (фиг. 3), които преминават в бидирекционална камерна тахикардия (КТ) на 50 W (фиг. 4) и полиморфна КТ на 75 W при СЧ 180 уд./min (фиг. 5). Ритъмните нарушения отзвучават с възстановяване на синусовия ритъм на 3-ата минута след прекъсване на пробата. По време на РЕП детето е с леко главозамайване без загуба на съзнание или гърчов синдром.



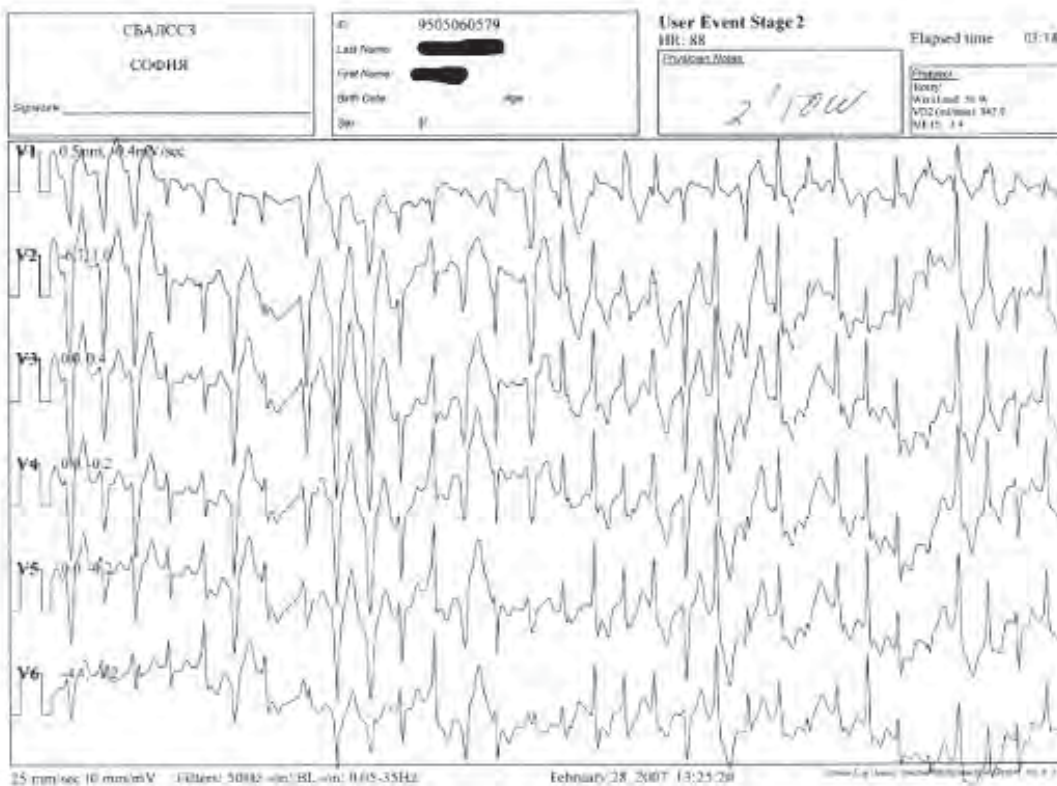
Фиг. 1. 24-часов ЕКГ запис. На фона на синусова брадикардия се регистрира камерна бигеминия при сърдечна честота 127 уд./min



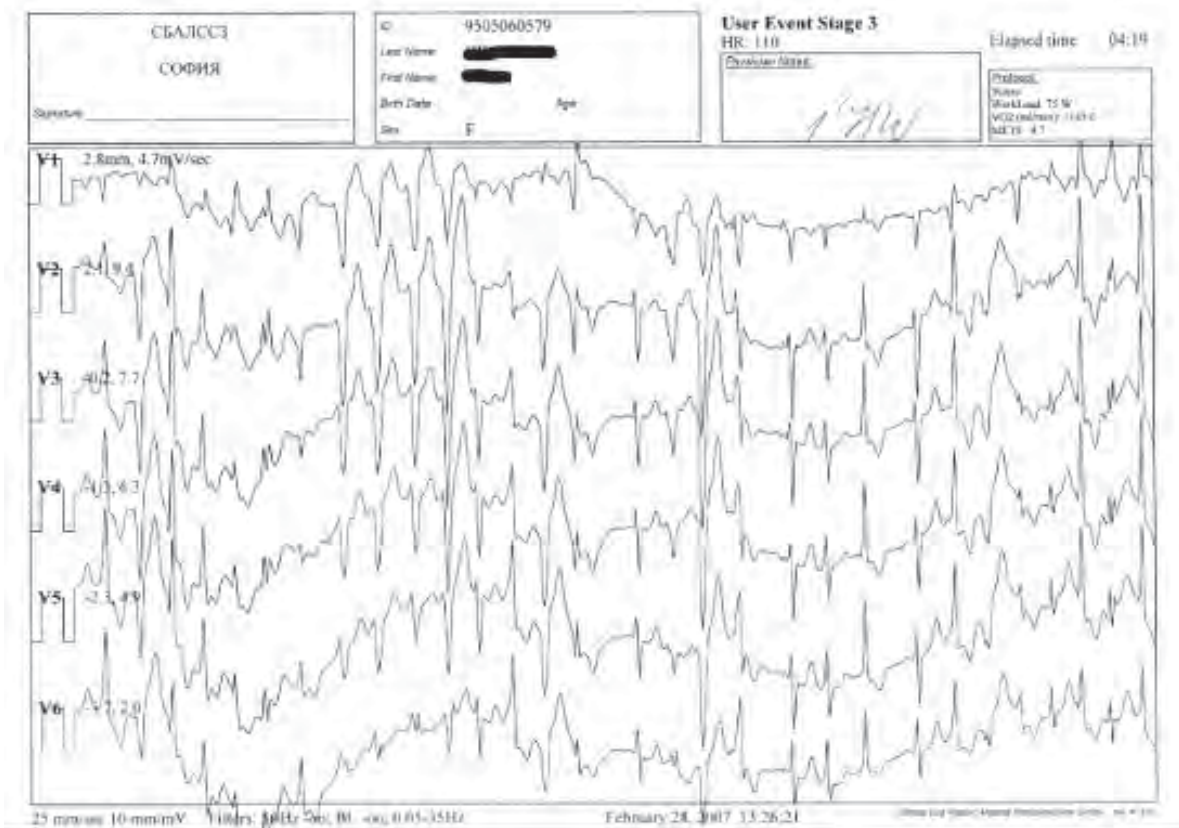
Фиг. 2. Работна ЕКГ проба – изходна сърдечна честота 68 уд./min



Фиг. 3. Работна ЕКГ проба – на 25 W – полиморфни камерни екстрасистоли

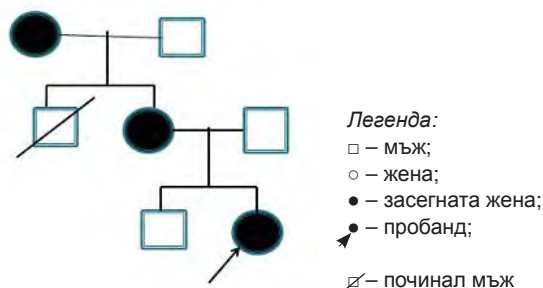


Фиг. 4. Работна ЕКГ проба – на 50 W – бидирекционална камерна тахикардия



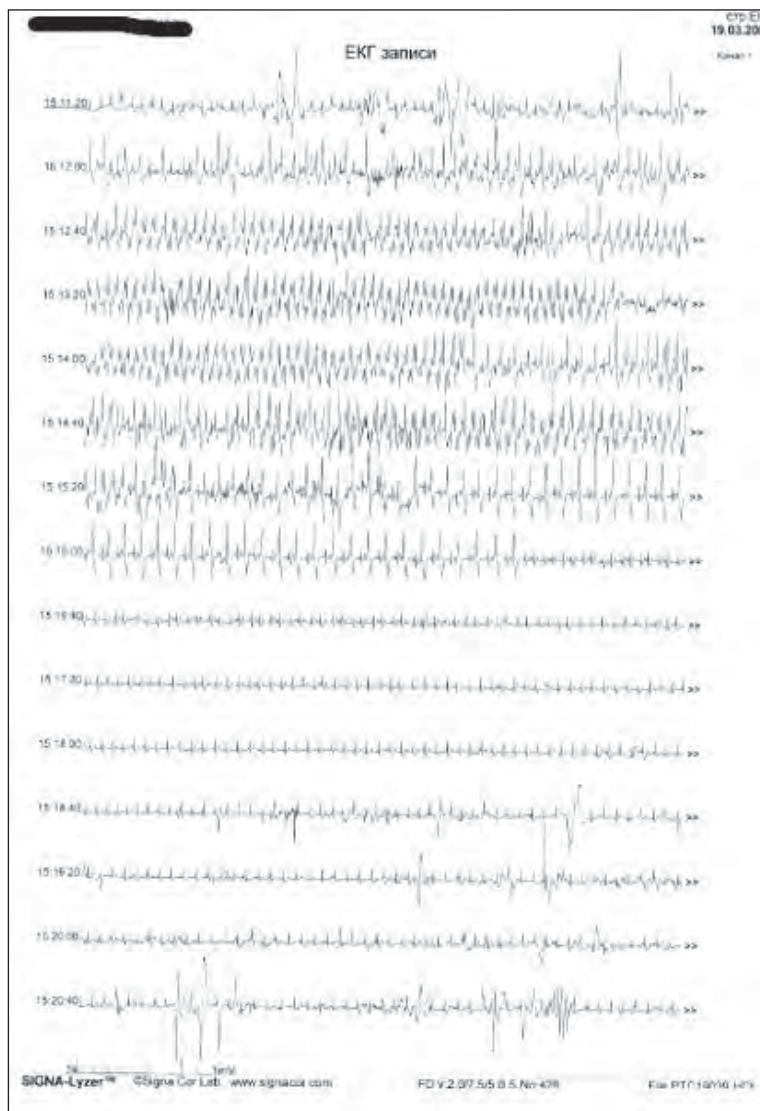
Фиг. 5. Работна ЕКГ проба – 75 W – полиморфна камерна тахикардия

Диагнозата КПКТ е поставена въз основа на положителната РЕП и фамилната анамнеза. ДНК анализът, извършен на членовете на семейството в Лабораторията по молекулярна биология на университета в Павия (Италия), доказва точкови мутация на човешкия рианодинов рецептор (RyR2) протеин при жените от три поколения (фиг. 6).



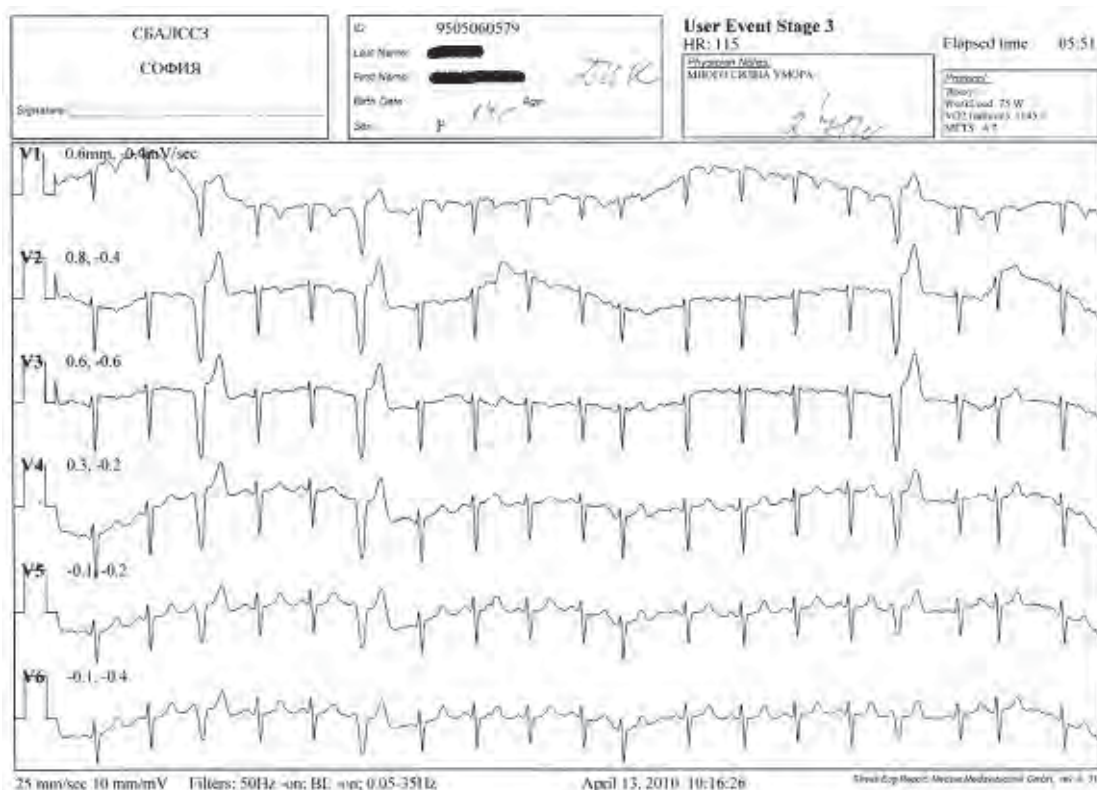
Фиг. 6. Родословно дърво

Лечението с антиконвулсант е заменено с пропранолол, а 14 дни по-късно със селективен бета-блокатор (бизопролол) поради провокиране на бронхообструктивен синдром. Синкопите намаляват, но не прекъсват и това е показание за имплантация на ICD, осъществено през октомври 2007 г. С достъп от лява подключична вена е имплантиран ICD Maximo DR. Терапията с бета-блокатор е продължена. През първите 14 месеца след имплантацията е без синкопи и без включване на дефибрилатора с оплаквания от отпадналост и умора. Контролните 24-часови ЕКГ записи показват синусова брадикардия със средна честота 50 уд./min и заличена дневна вариабилност на СЧ. Оплакванията и данните от холтер-ЕКГ са отдадени на ефективна бета-блокада. От декември 2008 г. е с чести пристъпи, някои от които регистрирани на холтер-ЕКГ, но неразпознати от дефибрилатора и не предизвикващи електрошок (фиг. 7).



Фиг. 7. 24-часов ЕКГ запис след имплантация на ICD – полиморфни камерни екстрасистоли, последвани от пристъп от КТ с продължителност 3 минути и последваща бигеминия в дневните часове. Пристъпът не е разпознат от ICD

От друга страна, са наблюдавани многократни включвания на ICD. Терапията с бизопролол е заменена с метопролол от 200 mg/24 h (по 4 mg/kg телесно тегло), извършени са неколкократно препрограмирования на дефибрилатора, добавен е верапамил – без клиничен ефект. Пристъпите се изявяват с изразена тревожност до панически страх, често загуба на съзнание. Детето получава до 5-6 последователни електрошока с повишаваща се интензивност, след което чувства обща слабост и отпадналост. Постепенно развива депресия. След консултация е насочено към Клиниката по кардиология на университета в Павия, Италия, където на 21.07.2009 г. са осъществени ЛССД и през следващите дни подмяна на изтощения генератор. След процедурата е с лека птоза на лявия клепач (синдром на Клод-Бернард-Хорер). Преди изписването при РЕП достига натоварване от 75 W и СЧ от 120 уд./min с поява на единични камерни екстрасистоли. Лечението е продължено с метопролол по 300 mg дневно. В хода на



Фиг. 8. Работна ЕКГ проба след лява сърдечна симпатикусова денервация – единични камерни екстрасистоли при натоварване 75 W и сърдечна честота 115 уд./min

проследяването в следващите 30 месеца е без оплаквания, без включване на дефибрилатора. При контролните 24-часови ЕКГ СЧ се движи между 50-90 уд./min, регистрират се единични екстрасистоли. При РЕП достига 100 W, СЧ 100 уд./min, при което се регистрират единични екстрасистоли (фиг. 8).

Обсъждане

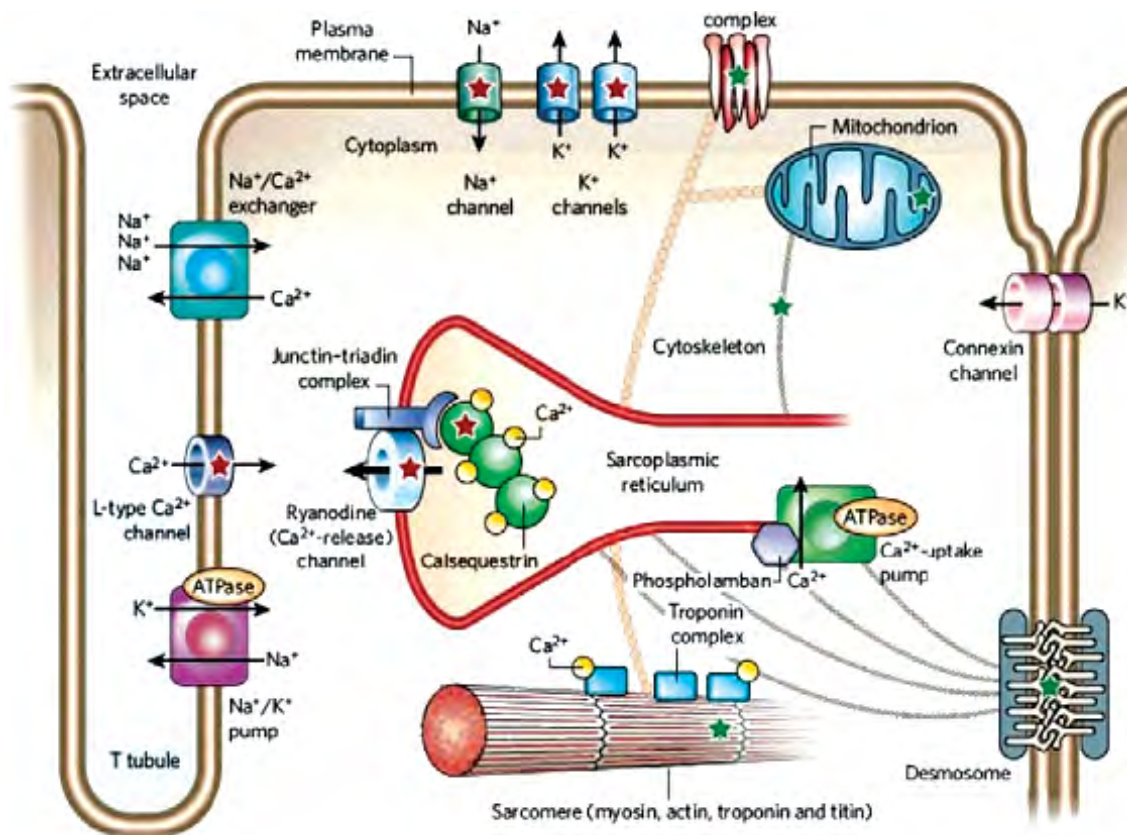
Представена е първата фамилия в България с генетично доказана с КПКТ. Мутация на RyR2 е установена при жените от 3 поколения на фамилия със случай на ВСС (фиг. 6). Братът на майката е с имплантиран постоянен ЕКС през 1985 г. (14-годишна възраст) поради МАС синдром, синусова брадикардия и диагноза синдром на болния синусов възел. Той умира внезапно в ОДК 30 дни след имплантацията. Камерният деманд ЕКС (Intermedix – Nova 2) е с елементарна холтерна функция и показва епизод на тахикардия до 180 уд./min. Тогава е решено, че нарушение в сензинга на камерния електрод е причина за тригерна активност и КТ.

В светлината на днешните познания с голяма вероятност може да се приеме, че причина за ВСС е камерна фибрилация поради КПКТ, тъй като ЕКС не потиска ектопичната активност.

КПКТ е генетичен синдром със сравнително кратка история. Първото описание на полиморфни камерни екстрасистоли с МАС синдром е направено през 1960 г. от K. Berg и през следващите години са публикувани около 60 случая. Названието КПКТ е дадено от Leenhardt и сътр. през 1995 г. [12]. Те описват серия от 21 деца без структурна кардиопатия и с нормален QT-интервал, насочени поради синкоп, предизвикан от стрес или емоция, дължащ се на полиморфни тахикардии. Аритмията, възпроизводима при всяка форма на повишена адренергична стимулация, започва като изолирани полиморфни камерни екстрасистоли, последвани от бидирекционална или полиморфна тахикардия, и е предразположена към израждане в камерна фибрилация. При 30% е налице фамилен анамнез за ВСС. Клиничната характеристика, описана и в други големи серии [17, 24], е

сходна – фамиленост, начална изява със синкоп, възпроизводимост от РЕП, както е и при представеният от нас случай. Фамилеността на заболяването е известна от първите описания, като е налице както автозомно-доминантно, така и автозомно-рецесивно унаследяване, но генетичната основа е уточнена през последните години. През 1999 г. Swan и сътр. уточняват, че locusът на заболяването се намира в дългото (q) рамо на 1 хромозома [25]. Две години по-късно S. Rriori и P. Laitinen доказват генетичния дефект – точкови мутации в гена, кодиращ RyR2, в случаите с автозомно-доминантно предаване на болестта [11, 18]. При представения от нас случай мутацията на този рецептор е доказана в Лабораторията по молекулярна биология на Университета в Павия (Италия) при майката и при бабата на детето. Това доказва автозомно-доминантното унаследяване на заболяването. В случаите на автозомно-рецесивно унаследяване Lahat и кол. доказват мутация на човешкия калсеквестрин (CASQ2) [10].

Съвременните медицински познания позволяват разкриване на патофизиологията и интимните механизми на камерните аритмии при КПКТ [9, 13, 16, 22, 26]. Те се причиняват от нарушаване в критична фаза на процеса възбуждане–контракция в миокарда – индуцираното от калций калциево освобождаване (calcium induced calcium release – CICR). Нормално CICR започва от проникване на калций през L-тип калциеви канали в сарколемата (фиг. 9). Това задейства освобождаването на калций от саркоплазматичния ретикулум (SR), основния вътреклетъчен склад за калций, чрез отваряне на RyR2. Освободеният калций се свързва с тропонин С и води до мускулна контракция. Процесът завършва, когато освобождаването на калций от SR прекъсне, което води до релаксация. Основната част от освободения калций се връща обратно към SR чрез саркоплазматичната калциева помпа – SR calcium-ATP (SERCA), а останалата част се изважда от клетката чрез натриево-калциевата помпа (NCX).



Фиг. 9. Калциева хомеостаза в камерния кардиомиоцит [по 16]

При КПКТ настъпва спонтанно отваряне на $RyR2$, което води до спонтанно освобождаване на калций от SR. Последващото увеличаване на циотозолния калций активира NCX, която предизвиква намаляване на вътреклетъчния калций с цената на увеличаване на вътреклетъчното съдържание на натрий. Входящият натриев ток може да доведе до късни следдеполяризации [9,16,20] и до тригерни аритмии. Този процес се ускорява при състояния на повишена бета-адренергична стимулация [7, 23]. Експериментални проучвания показват, че дизритмиите при КПКТ произхождат от системата Хис-Пуркинье [4]. Мутациите в $RyR2$ дестабилизируют калциевия канал, което води до погрешна активация и спонтанно освобождаване на калций [4, 7, 15].

CASQ2 е основният буферен протеин на калция в SR. Възможните механизми за КПКТ при мутации на CASQ2 са свързани със загуба на буферирането; директен инхибиторен ефект на $RyR2$ или ремоделиране на структурата и протеините на SR, водещи до спонтанно изтичане на калций с последващи летални аритмии [16, 28].

Заболяването е рядко и често първоначалната диагноза е епилепсия [19], както е при представената в статията фамилия. Синкопът е най-честата първа клинична изява. В серия от 30 пациенти, описана от Priori и кол., със синкоп са 26 случая (86%) и при 16 (53%) той е първа изява [17]. В друга голяма серия от 29 пациенти, описана от Sumamoto, синкопът е начална изява при 79%, а сърдечният арест – при 7% [24]. Интересен факт е, че синкоп се наблюдава при деца и изключително рядко при кърмачета и възрастни. Липсата на синкоп при кърмачета може да се обясни според Sumamoto с по-ниската физическа активност на кърмачето. Друга възможност е развитието и „съзряването“ на $RyR2$, което настъпва във времето. Практическата липса на синкоп при възрастни може да се обясни с по-заседналия начин на живот; със съзнателно ограничаваната физическа активност или с

факта, че най-тежките случаи са завършили летално в детството [24]. В представената от нас фамилия началната изява е със синкоп при 3-ма от членовете в детска възраст.

Диагнозата КПКТ се поставя въз основа на прецизно снетата анамнеза и неинвазивните изследвания. ЕКГ в покой е с тенденция към синусова брадикардия, нормална електрична ос и нормални PQ- и QTс-интервали [9, 12]. С ехокардиография се изключва структурна кардиопатия или миокардно засягане. Най-голяма е диагностичната стойност на РЕП, при която в 100% се индуцира КТ с промяна в морфологията на камерния комплекс на всеки удар с отклонение на електричната ос надясно и наляво и морфология на ДББ и ЛББ [9, 12, 17, 24]. Sumamoto и сътр. съобщават, че ЕКГ изявата в пристъп е била полиморфна КТ при 62%, полиморфна и бидирекционална при 21%, бидирекционална при 10% и полиморфна с камерно мъждене при 7%. В серията на Priori документираните аритмии при 30 пациенти са: бидирекционална КТ при 47%, полиморфна КТ при 40% и идиопатично камерно мъждене при 13%. Камерните аритмии имат тенденция да започват в индивидуално фиксиран и възпроизводим праг, обикновено между 110 и 135 уд./min [6], факт, който наблюдаваме в представения случай. 24-часовият ЕКГ запис подпомага диагнозата и е особено полезен при малки деца, които не могат да изпълнят РЕП, а също така и при случаи, когато симптомите са свързани повече с емоции, отколкото с натоварване. Инфузията на катехоламини индуцира КПКТ при 75% от случаите, но програмираната камерна стимулация при нито един [24].

Съгласно консенсусът между Heart Rhythm Society и European Heart Rhythm Association [1] генетичен тест е показан за всеки пациент с клинично подозрение за КПКТ и изявени ЕКГ промени при провокативни стрес-тестове с велоергометър, движеща се пътека или катехоламинова инфузия. Извършва се стъпаловиден анализ,

първоначално за RyR2 мутации, а при негативен резултат – за CASQ2 мутации. Съобщава се, че при около 30% резултатите остават негативни. В представеният от нас случай генетичните тестове доказват мутация на RyR2. Изследването не е извършено в България и организирането му от практическа гледна точка е затруднено със забавено получаване на резултатите. Спазвайки съвременните препоръки, на втория етап тестът е приложен на останалите членове на семейството и доказва фамилността на заболяването.

Прогнозата е неблагоприятна, като при до 30-50% от случаите ВСС настъпва до 20-30-годишна възраст [5, 12, 17, 20, 24]. Основни цели на лечението са потискане на повишената адренергична активност и предпазване от ВСС. На фона на ограничена физическа активност, медикаменти на първи избор са бета-блокери в максималната поносима доза. Те имат стойност за предпазване от симптомите, но не елиминират риска от ВСС [9, 12, 17, 24]. Най-често се назначават надолол (неселективен бета-блокер с удължен полуживот – препарат неразрешен в България), както и пропранолол или метопролол. В представения случай прилагането на пропранолол отключва бронхообструктивен синдром и по тази причина е заменен със селективен бета-блокер – първоначално бизопролол, а впоследствие метопролол. Въпреки лечението контрол на синкопите не е постигнат. В серията, съобщена от Sumamoto, контрол на аритмиите е постигнат при 31%, не е постигнат при 38%, а 24% са с ВСС. При липса на повлияване към терапията може да се прибави калциев антагонист, с който се цели повлияване на калциевата хомеостаза чрез директно взаимодействие с RyR2 рецепторите [8, 9, 17], като ефектът е по-голям при мутации на CASQ2. Прилагат се и флекаинид (неразрешен в България), както и субстанции в про-

цес на експериментални разработки, целящи стабилизиране на RyR2 [3, 23].

Съгласно съвременните препоръки за поведение на Американската и Европейската кардиологична асоциация за лечение на камерни аритмии и предпазване от ВСС [29] имплантация на ICD е показана при пациенти с КПКТ, преживели сърдечен арест или при пациенти със синкоп и/или с продължителна КТ въпреки терапията с бета-блокер. Това е индикация за имплантация на ICD в представения от нас случай. Положителният ефект е с продължителност от 14 месеца. Впоследствие наблюдаваме „аритмична буря“ – страхът и болката от предстоящия електрошок предизвикват засилена секреция на катехоламини и влизане в порочен кръг на КТ–електошок–КТ. Многократно повтарящите се епизоди в продължение на 6 месеца водят до тежка депресия и до изтощаване на генератора. През 2008 г. Wilde и сътр. описват първите три случая на успешно и трайно предпазване от КПКТ чрез лява сърдечна симпатикусова денервация (ЛССД) [27]. Този метод е приложен и при нашата пациентка в условията на минимално инвазивна хирургия и с много добър клиничен ефект за следващите 30 месеца – липсват пристъпи на КТ в покой и при умерена физическа активност. Методът ЛССД се прилага с нарастваща честота [14, 21]. Според Shneider показания за ЛССД са рецидивирани синкопи, симптоматични епизоди на КТ или немотивирано включване на ICD въпреки високите дози бета-блокер. Moray и сътр. съобщават за симултанно поставяне на ICD и ЛССД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение клиничната диагноза на КПКТ – тази рядка, но крайно злокачествена аритмия, не е трудна за диагностициране, когато се мисли за нея. Съвременната

молекулярна биология позволява генетичното потвърждаване на заболяването. Лечението, целящо предпазване от синкопи и ВСС, е трудно и налага използването на комплексен подход – ограничаване на физическата активност и прилагане на максимално поносими дози бета-блокери. Кардиовертер дефибрилаторът може да има проаритмичен ефект, като в тези случаи е уместно извършването на ЛССД. Ефектът на лечението се проследява с периодични 24-часови ЕКГ записи и РЕП.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

- Ackerman, M. J., S. G. Priori, S. Willems et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. – *Heart Rhythm*, **8**, 2011, 1308-1339.
- Berger, S., L. Utech et Fran Hazinski. Sudden death in children and adolescents. – *Pediatr. Clin. North Am.*, **51**, 2004, 1653-1677
- Brette, F. Calcium polymorphic ventricular tachycardia: a new name for CPVT? – *Cardiovasc. Res.*, **87**, 2010, 10-11.
- Cerrone, M., S. F. Noujaim, E. G. Tolkacheva et al. Arrhythmogenic mechanisms in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. – *Circ. Res.*, **101**, 2007, 1039-1048.
- Fisher, J. D., D. Krikler et K. A. Halliday-Smith. Familial polymorphic ventricular arrhythmias: a quarter century of successful medical treatment based on serial exercise-pharmacologic testing. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **34**, 1999, 2015-2022.
- Haugaa, K. H., I. S. Leren, K. E. Berge et al. High prevalence of exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia mutation-positive family members diagnosed by cascade genetic screening. – *Europace*, **12**, 2010, 417-423.
- Kashimura, T., S. J. Briston, A. W. Trafford et al. In the RyR2(R4496C) mouse model of CPVT, beta-adrenergic stimulation induces Ca waves by increasing SR Ca content and not by decreasing the threshold for Ca waves. – *Circ. Res.*, **107**, 2010, 1483-1489.
- Knohlmann, B. C. Power and pitfalls of using transgenic mice to optimize therapy for CPVT: a need for prospective placebo-controlled clinical trials in genetic arrhythmia disorders. – *Heart Rhythm*, **7**, 2010, 1683-1685.
- Kontula, K., P. J. Laitinen, A. Lehtonen et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: recent mechanistic insights. – *Cardiovasc. Res.*, **67**, 2005, 379-387.
- Lahat, H., M. Eldar, E. Levy-Nissenbaum et al. Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. – *Circulation*, **103**, 2001, 2822-2827.
- Laitinen, P. J., K. M. Brown, K. Piippo et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. – *Circulation*, **103**, 2001, 485-490.
- Leenhardt, A., V. Lucet, I. Denjoy et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. – *Circulation*, **91**, 1995, 1512-1519.
- Liu, N. et S. G. Priori. Disruption of calcium homeostasis and arrhythmogenesis induced by mutations in the cardiac ryanodine receptor and calsequestrin. – *Cardiovasc. Res.*, **77**, 2008, 293-301.
- Moray, A., E. P. Kirk, P. Grant, C. Camphausen et al. Prophylactic left thoracic sympathectomy to prevent electrical storms in CPVT patients needing ICD placement. – *Heart Lung Circ.*, **20**, 2011, 731-733.
- Nam, G. B., A. Burashnikov et C. Antzelevitch. Cellular mechanisms underlying the development of catecholaminergic ventricular tachycardia. – *Circulation*, **111**, 2005, 2727-2733.
- Nederend, I., C. Van der Werf et A. M. Wilde. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in 2012. – *Cardiogenetics*, **1**, 2011, 1s, 14-20.
- Priori, S. G., C. Napolitano, M. Memmi et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. – *Circulation*, **106**, 2002, 69-74.
- Priori, S. G., C. Napolitano, N. Tiso et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. – *Circulation*, **103**, 2001, 196-200.
- Rutter, N. et D. P. Southall. Cardiac arrhythmias misdiagnosed as epilepsy. – *Arch. Dis. Child*, **60**, 1985, 54-56.
- Schimpf, R., C. Veltmann, C. Wolpert et M. Borjesson. Arrhythmogenic hereditary syndromes: Brugada Syndrome, long QT syndrome, short QT syndrome and CPVT. – *Minerva Cardioangiol.*, **58**, 2010, 623-636.
- Schneider, H. E., M. Steinmetz, U. Krause et al. Left cardiac sympathetic denervation for the management of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in young patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and long QT syndrome. – *Clin. Res. Cardiol.*, 2012.
- Scoote, M. et A. J. Williams. The cardiac ryanodine receptor (calcium release channel): emerging role in heart failure and arrhythmia pathogenesis. – *Cardiovasc. Res.*, **56**, 2002, 359-372.
- Sedej, S., F. R. Heinzel, S. Walther et al. Na⁺-dependent SR Ca²⁺ overload induces arrhythmogenic events in mouse cardiomyocytes with a human CPVT mutation. – *Cardiovasc. Res.*, **87**, 2010, 50-59.
- Sumitomo, N. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. – *Heart*, **89**, 2003, 66-70.

25. Swan, H., K. Piippo, M. Viitasalo et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **34**, 1999, 2035-2042.
26. Venetucci, L. A., A. W. Trafford, S. C. O'Neil et D. A. Eisner. The sarcoplasmic reticulum and arrhythmogenic calcium release. – *Cardiovasc. Res.*, **77**, 2008, 285-292.
27. Wilde, A. A., Z. A. Bhuiyan, L. Crotti et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. – *N. Engl. J. Med.*, **358**, 2008, 2024-2029.
28. Xu, X., M. Yano, H. Uchinoumi et al. Defective calmodulin binding to the cardiac ryanodine receptor plays a key role in CPVT-associated channel dysfunction. – *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **394**, 2010, 660-666.
29. Zipes, D. P., A. J. Camm, M. Borggrefe et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). – *Circulation*, **114**, 2006, e385-484.