

КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 4, Број 2 • 2021

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор

Проф. Тони Веков

Заместник-главен редактор

Проф. г-р Яна Симова

Научни секретари

Д-р Мартин Христов

Д-р Денис Николов

Членове

Проф. г-р Снежана Тишева (България)

Проф. г-р Мария Цекова (България)

Проф. г-р Пламен Божинов (България)

Проф. г-р Николај Райнов (България)

Проф. г-р Петр Видимски (Чехия)

Проф. г-р Жан-Пиер Басан (Франция)

Проф. г-р Франческо Бедони (Италия)

Проф. г-р Збинек Страка (Чехия)

Проф. г-р Луиджи Мартинели (Италия)

Проф. г-р Ладислав Грох (Чехия)

Проф. г-р Жири Витовец (Чехия)

Проф. г-р Николај Димитров (България)

Доц. г-р Димитър Харитонов (България)

Чл.-кор. Йовчо Топалов (България)

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 4, Number 2 • 2021

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Prof. Toni Vekov

Deputy editor

Prof. Iana Simova

Scientific Secretaries

Dr. Martin Hristov

Dr. Denis Nikolov

Members

Prof. Snejana Tisheva (Bulgaria)

Prof. Maria Tsekova (Bulgaria)

Prof. Plamen Bozhinov (Bulgaria)

Prof. Nikolay Raynov (Bulgaria)

Prof. Petr Widimsky (Czech Republic)

Prof. Jean-Pierre Bassand (France)

Prof. Francesco Bedogni (Italy)

Prof. Zbyněk Straka (Czech Republic)

Prof. Luigi Martinelli (Italy)

Prof. Ladislav Groch (Czech Republic)

Prof. Jiří Vítovec (Czech Republic)

Prof. Nikolay Dimitrov (Bulgaria)

Assoc. Prof. Dimitar Haritonov (Bulgaria)

Corr. member Yovcho Topalov (Bulgaria)

СЪДЪРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

- Т. Веков, Я Симова, Н. Димитров, В. Корновски, Й. Красналиев, М. Драганова.* Сравнителен анализ на терапевтичната ефикасност и разходната ефективност на PCSK9 инхибиторите за лечение на първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия3

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

- Н. Дочева, Д. Попова, С. Бошнаков, Б. Николовски, Н. Димитров, Т. Веков.* Такоцубо кардиомиопатия, асоциирана с белодробна туберкулоза 14
- Н. Дочева, Н. Димитров, С. Димов, Е. Анастасов, Вл. Корновски, Т. Веков.* TEVAR при пациент с покрита руптура на аневризма на торакална аорта след пач пластика на аортна коарктация22
- Д. Попова, Н. Дочева, С. Бошнаков, Я. Симова, Н. Димитров, Т. Веков.* Фамилна хиперхолестеролемия – кога да мислим за нея?.....32

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- T. Vekov, I. Simova, N. Dimitrov, V. Kornovski, J. Krasnaliev, M. Draganova.* Comparative analysis of therapeutic efficacy and cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors for the treatment of primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia3

CASE REPORTS

- N. Docheva, D. Popova, S. Boshnakov, B. Nikolovski, N. Dimitrov, T. Vekov.* Takotsubo cardiomyopathy associated with pulmonary tuberculosis..... 14
- N. Docheva, N. Dimitrov, S. Dimov, E. Anastasov, V. Kornovski, T. Vekov.* TEVAR in patient with covered rupture of a thoracic aortic aneurysm following patch plastic of an aortic caorctation.22
- D. Popova, N. Docheva, S. Boshnakov, Y. Simova, N. Dimitrov, T. Vekov.* Familial hypercholesterolemia – when should we consider it?32

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ТЕРАПЕВТИЧНАТА ЕФИКАСНОСТ И РАЗХОДНАТА ЕФЕКТИВНОСТ НА PCSK9 ИНХИБИТОРИТЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПЪРВИЧНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ И СМЕСЕНА ДИСЛИПИДЕМИЯ

T. Vekov^{1,2}, Я Симова^{1,2,3}, Н. Димитров^{1,3,4}, В. Корновски⁴, Й. Красналиев³, М. Драганова¹

¹Медицински университет – Плевен, ²Български кардиологичен институт
³УМБАЛ „Сърце и Мозък“ – Плевен, ⁴УМБАЛ „Сърце и Мозък“ – Бургас

Резюме. Целта на изследването е да се извърши моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи в дългосрочен план на алтернативните здравни технологии за лечение на пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия (PH/MD) и реализиране на косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Входящите данни в модела са измерени и оценени клинични крайни точки в рандомизираните многоцентрови клинични изпитвания ORION-10 и LAPLACE-2. Косвено сравнение е възможно поради наличието на обща терапевтична алтернатива в контролните групи на изпитванията. Извършено е моделиране на данни за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания чрез модел на Марков с три здравни и едно абсорбиращо състояние. В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването и са предвидени всички вероятности за преход от едно в друго здравно състояние. Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 3,5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна платец. Избраният метод за сравнителна оценка на алтернативните здравни технологии за лечение на пациенти с PH/MD и икономически анализ разход/ефективност (CEA). Предпочетеният метод за оценка на терапевтичната ефикасност и ефективността на разходите е съобразен с публикуваните препоръки, указанията на EUnetHTA и е подходящ относно начина за измерване на здравните ползи в рамките на рандомизираните клинични изпитвания. В заключение следва да се отбележи, че inclisiran е разходно ефективна терапия в сравнение с evolocumab за лечение на пациенти с PH/MD и висок сърдечно-съдов риск в резултат на подобрена терапевтична ефикасност и разумна цена за годишна терапия. Стойността на съотношението на допълнителните разходи и здравни ползи на inclisiran в сравнение с evolocumab е под прага за ефективност на разходите, представляващ трикратно увеличеният брутен вътрешен продукт на човек от населението в България за предходната година (ICER \leq 50 000 лв.). При провеждане на вероятностен анализ на чувствителността се установи вероятност от 63% inclisiran да бъде разходно ефективна терапия в сравнение с evolocumab.

Ключови гуми: първична хиперхолестеролемия, смесена дислипидемия/лечение, PCSK9 инхибитори/терапевтична ефикасност, разходна ефективност

COMPARATIVE ANALYSIS OF THERAPEUTIC EFFICACY AND COST-EFFECTIVENESS OF PCSK9 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF PRIMARY HYPERCHOLESTEROLEMIA AND MIXED DYSLIPIDEMIA

T. Vekov^{1,2}, I. Simova^{1,2,3}, N. Dimitrov^{1,3,4}, V. Kornovski⁴, J. Krasnaliev³, M. Draganova¹

¹Medical University – Pleven, ²Bulgarian Institute of Cardiology
³Hospital „Heart and Brain“ – Pleven, ⁴Hospital „Heart and Brain“ – Burgas

Abstract. The aim of this study was to model local data on the long-term costs and health benefits of alternative health technologies for the treatment of patients with primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia (PH/MD) and implement an indirect comparison based on network meta-analysis. Model inputs were measured and assessed clinical endpoints in the randomized multicenter clinical trials ORION-10 and LAPLACE-2. Indirect comparison is possible due to the presence of a common therapeutic alternative in the control groups of the trials. Data modelling of future health benefits and costs after

the end of the clinical trials was performed using a Markov model with three health and one absorption state. The model included all possible health states reflecting the course of the disease and predicted all transition probabilities from one health state to another. The time horizon of the model is lifetime. Costs and benefits are discounted at 3.5% per year. The perspective chosen is that of the third party payer. The selected method for comparative evaluation of alternative health technologies for the treatment of patients with PH/MD is cost-effectiveness analysis (CEA). The preferred method for assessing therapeutic efficacy and cost-effectiveness is consistent with published recommendations, EUnetHTA guidelines and is appropriate on how to measure health benefits within randomised clinical trials. In conclusion, inclisiran is a cost-effective therapy compared to evolocumab for the treatment of patients with PH/MD and high cardiovascular risk as a result of improved therapeutic efficacy and reasonable cost per year of therapy. The incremental cost-effectiveness ratio of inclisiran compared with evolocumab is below the cost-effectiveness threshold of three times the previous year's per capita gross domestic product in Bulgaria (ICER \leq 50 000 BGN). A probabilistic sensitivity analysis revealed a 63% probability of inclisiran being a cost-effective therapy compared with evolocumab.

Key words: primary hypercholesterolemia, mixed dyslipidemia/treatment, PCSK9 inhibitors/therapeutic efficacy, cost-effectiveness

ВЪВЕДЕНИЕ

Хиперхолестеролемията се характеризира с наличието на високи нива на холестерол в кръвта. Холестеролът представлява един от трите основни класа липиди, които всички животински клетки използват за изграждане на своите мембрани [1]. Той е предшественик на стероидните хормони и жлъчните киселини.

Тъй като холестеролът е неразтворим във вода, той се транспортира в кръвната плазма в протеинови частици (липопротеини). Те се класифицират по своята плътност – липопротеини с много ниска плътност (VLDL), липопротеини с междинна плътност (IDL), липопротеини с ниска плътност (LDL) и липопротеини с висока плътност (HDL) [2]. Повишените нива на липопротеините, различни от HDL (Не-HDL-C), и особено LDL-C, са свързани с повишен риск от атеросклероза и коронарна болест на сърцето. Повишените нива на Не-HDL-C и LDL-C могат да бъдат следствие от начин на живот и хранене, затлъстяване, генетични фактори или наличието на други заболявания като диабет тип 2 и слабо функционираща щитовидна жлеза [3].

Приблизително 15% от популацията в Европа и Северна Америка има първична хиперхолестеролемиа (primary hypercholesterolemia, PH) или смесе-

INTRODUCTION

Hypercholesterolemia is characterized by the presence of high levels of cholesterol in the blood. Cholesterol represents one of the three major classes of lipids that all animal cells use to build their membranes [1]. It is a precursor of steroid hormones and bile acids.

Because cholesterol is insoluble in water, it is transported into the blood plasma in protein particles (lipoproteins). These are classified according to their density – very low density lipoproteins (VLDL), intermediate density lipoproteins (IDL), low density lipoproteins (LDL) and high density lipoproteins (HDL) [2]. Elevated levels of lipoproteins other than HDL (Non-HDL-C), and especially LDL-C, are associated with increased risk of atherosclerosis and coronary heart disease. Elevated levels of Non-HDL-C and LDL-C may be a consequence of lifestyle and diet, obesity, genetic factors or the presence of other diseases such as type 2 diabetes and a poorly functioning thyroid gland [3].

Approximately 15% of the population in Europe and North America has primary hypercholesterol-

на дислипидемия (mixed dyslipidemia, MD). Рискът от коронарна болест при тези пациенти е най-малко два пъти по-висок. Само 2% от пациентите с PH/MD имат фамилна хиперхолестеролемия.

Съществуват три основни механизма, които могат да бъдат отговорни за повишената концентрация на холестерол: 1) свръхпроизводство на липопротеини от черния дроб; 2) намалена активност на рецепторите за LDL-C; 3) нисък афинитет на циркулиращия LDL-C към рецепторите. Трите механизма са идентифицирани и основните причини за всеки от тях са в процес на изследване [4].

Съвременното лечение на PH/MD при пациенти, които не се повлияват в необходимата степен от терапия със статини, изисква прилагане на PCSK9 инхибитори (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors). В тази група лекарствени продукти попадат inclisiran (INC) и evolocumab (EVO).

INC представлява двойноверижна, малка интерферираща рибонуклеинова киселина (small interfering ribonucleic acid, siRNA), конюгирана по кодиращата верига с N-ацетилгалактозамин. По този начин INC насочва каталитичното разпадане на mRNA, която кодира PCSK9. Това увеличава рециклирането и експресията на LDL-C рецепторите върху повърхността на хепатоцитите, което повишава интернализиранието на LDL-C и понижава нивата на LDL-C в кръвообращението.

EVO е специфично антитяло, което се свързва селективно с PCSK9 и преготвратява свързването му с рецептора за LDL-C върху повърхността на хепатоцитите. По този начин се преготвратява медираното от PCSK9 разграждане на LDL-C рецепторите. Повишаването на техните нива в черния дроб води до свързано намаляване на серумния LDL-C [6].

В резултат на увеличаващите се възможности за терапевтичен избор за лечение на възрастни пациенти с PH/MD е необходимо достъпните алтернативни здравни технологии да бъдат оценени от гледна точка както на сравнителната терапевтична ефикасност и безопасност, така и на ефективността на разходите. За целта е приложима оценка на здравните технологии от типа разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA) [7].

emia (PH) or mixed dyslipidemia (MD). The risk of coronary disease in these patients is at least twice as high. Only 2% of PH/MD patients have familial hypercholesterolaemia.

There are three main mechanisms that may be responsible for elevated cholesterol concentrations: 1) overproduction of lipoproteins by the liver; 2) reduced LDL-C receptor activity; 3) low affinity of circulating LDL-C for receptors. The three mechanisms have been identified and the underlying causes of each are under investigation [4].

Current treatment of PH/MD in patients who do not respond adequately to statin therapy requires the use of PCSK9 inhibitors (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors). This group of drugs includes inclisiran (INC) and evolocumab (EVO).

INC is a double-stranded, small interfering ribonucleic acid (siRNA) conjugated along the coding strand to N-acetylgalactosamine. Thus, INC directs the catalytic degradation of the mRNA that encodes PCSK9. This increases the recycling and expression of LDL-C receptors on the surface of hepatocytes, which increases LDL-C internalization and lowers LDL-C levels in the circulation.

EVO is a specific antibody that binds selectively to PCSK9 and prevents its binding to the LDL-C receptor on the surface of hepatocytes. This prevents PCSK9-mediated degradation of LDL-C receptors. Increasing their levels in the liver leads to an associated decrease in serum LDL-C [6].

As a result of increasing therapeutic choices for the treatment of adult PH/MD patients, available alternative health technologies need to be evaluated in terms of both comparative therapeutic efficacy and safety and cost-effectiveness. For this purpose, cost-effectiveness analysis (CEA) of health technologies is applicable [7].

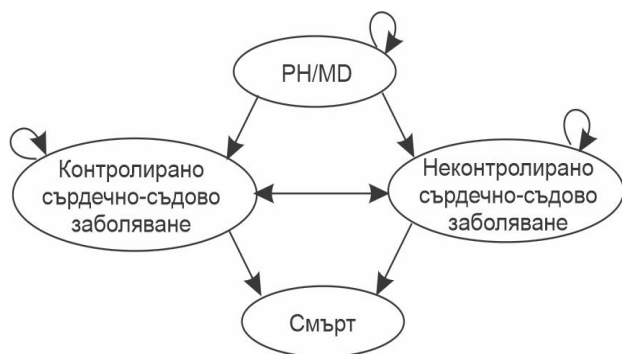
ЦЕЛ

Целта на изследването е да се извърши моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи в дългосрочен план на алтернативните здравни технологии за лечение на пациенти с PH/MD и реализиране на косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ.

Входящите данни в модела са измерени и оценени клинични крайни точки в рандомизираните многоцентрови клинични изпитвания ORION-10 [8] и LAPLACE-2 [9]. Косвено сравнение е възможно поради наличието на обща терапевтична алтернатива в контролните групи на изпитванията.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Моделиране на данни за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания чрез модел на Марков с три здравни и едно абсорбиращо състояние. Структурата на модела е представена на фиг. 1. В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването и са предвидени всички вероятности за преход от едно в друго здравно състояние.



Фиг. 1. Структура на модела

Входящите данни в модела са първичните и вторичните крайни точки в рандомизираните многоцентрови изпитвания, идентифицирани и измерени като промяна от изходното ниво на LCL-C, промяна от изходното ниво на холестерол (total cholesterol, TC), HDL-C, apolipoprotein-B (Apo-B) и lipoprotein (a) [Lp(a)].

Времевият хоризонт на модела е го живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 3,5% го-

OBJECTIVE

The aim of this study is to model local cost and health benefit data over the long term of alternative health technologies for the treatment of patients with PH/MD and to implement an indirect comparison based on network meta-analysis.

Model inputs measured and assessed clinical endpoints in the randomized multicenter clinical trials ORION-10 [8] and LAPLACE-2 [9]. Indirect comparison is possible due to the presence of a common therapeutic alternative in the control groups of the trials.

MATERIAL AND METHODS

Modelling data on future health benefits and costs after the end of clinical trials using a Markov model with three health and one absorptive state. The structure of the model is presented in Figure 1. All possible health states reflecting the course of the disease are included in the model and all transition probabilities from one health state to another are provided.

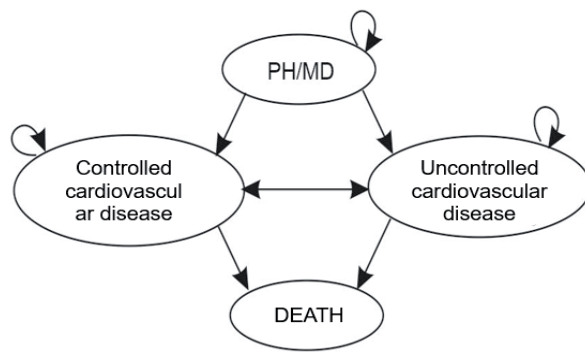


Fig. 1. Structure of the model

Model inputs were the primary and secondary endpoints in the randomized multicenter trials, identified and measured as change from baseline in LCL-C, change from baseline in total cholesterol (TC), HDL-C, apolipoprotein-B (Apo-B), and lipoprotein(a) [Lp(a)].

The time horizon of the model is lifetime. Costs and benefits are discounted at 3.5% per annum. The

дишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна плавец. Основните елементи на приложния модел са представени в табл. 1.

Моделирането е извършено с помощта на софтуерен продукт TreeAge Pro Healthcare [10]. Проведен е анализ разход/ефективност и косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ на алтернативните здравни технологии, предназначени за лечение на пациенти с PH/MD. Изчислено е инкрементално съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи на изследваните алтернативни терапии. За оценяване на несигурността са използвани детерминистичен и вероятностен анализ на чувствителността.

РЕЗУЛТАТИ

В анализа са включени възрастни пациенти с първична хиперхолестеролемиа или смесена дислипидемиа (PH/MD), които имат висок риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване.

Сравнителният анализ на данните за терапевтична ефикасност и безопасност, измерени като първични и вторични крайни точки в клиничните изпитвания е представен в табл. 2.

perspective chosen is that of the third party payer. The main elements of the applied model are presented in Table 1.

Modelling was performed using TreeAge Pro Healthcare software [10]. A cost-effectiveness analysis and indirect comparison based on a network meta-analysis of alternative healthcare technologies for the treatment of patients with PH/MD was performed. An incremental ratio of incremental costs and incremental health benefits of the investigated alternative therapies was calculated. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were used to assess uncertainty.

RESULTS

Adult patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia (PH/MD) who are at high risk of developing cardiovascular disease were included in the analysis.

The comparative analysis of therapeutic efficacy and safety data measured as primary and secondary endpoints in the clinical trials is presented in Table 2.

Таблица 1. Елементи на анализа / Table 1. Elements of the analysis

Елементи на анализа / Elements of analysis	Параметри / Parameters
Сравнителни алтернативи / Comparative alternatives	INC, EVO
Анализ на перспективата / Analysis of the perspective	Перспектива на плавеца / Payer's perspective
Времеви хоризонт / Time horizon	До живот / Rest of life
Метод на анализа / Method of analysis	CEA
Ползи за здравето / Health benefits	QALY
Метод за личностна оценка на ползите за здравето Method for personal health benefit assessment	EQ-5D
Включване на производствени въздействия Inclusion of production impacts	Не са приложими с избраната перспектива Not applicable with the chosen perspective
Дисконтиране / Discounting	3,5% годишно за разходите и ползите 3.5% per year for costs and benefits
Анализ на чувствителността Sensitivity analysis	PSA, DSA

Използвани съкращения: / Abbreviations used: INC – inclisiran; EVO – evolocumab; CEA – cost-effectiveness analysis; QALY – quality-adjusted life years; PSA – probabilistic sensitivity analysis; DSA – deterministic sensitivity analysis

Таблица 2. Средна промяна от изходно ниво на липидните показатели в клиничните изпитвания ORION-10 и LAPLACE-2

Table 2. Mean change from baseline in lipid parameters in the ORION-10 and LAPLACE-2 clinical trials

Показател / Indicator	ORION-10		LAPLACE-2	
	INC/STAT	PLA/STAT	EVO 140 mg Q2W/STAT	EVO 420 mg QM/STAT
Терапия / Therapy				
Брой пациенти Number of patients	781	780	555	562
LDL-C, %, 95 CI	-51 (-56; -49)	1 (-1; 2)	-72 (-75; -69)	-69 (-73; -65)
TC, %, 95 CI	-34 (-35; -31)	0 (-0,3; 0,6)	-41 (-43; -39)	-40 (-42; -37)
He(Non)-HDL-C, %, 95 CI	-47 (-50; -44)	0 (-0,4; 0,5)	-60 (-63; -58)	-60 (-63; -57)
Аро-В, %, 95 CI	-45 (-46; -41)	-2 (-4; 1)	-56 (-58; -53)	-56 (-58; -53)
Lp(a), %, 95 CI	-22 (-29; -20)	4 (2; 6)	-30 (-35; -25)	-27 (-31; -24)

Използвани съкращения / Abbreviations used: INS – inclisiran; STAT – statins; PLA – placebo; EVO – evolocumab

Структурата и дизайнът на рандомизирани-
те изпитвания са представени в табл. 3.

The structure and design of the randomised trials
are presented in Table 3.

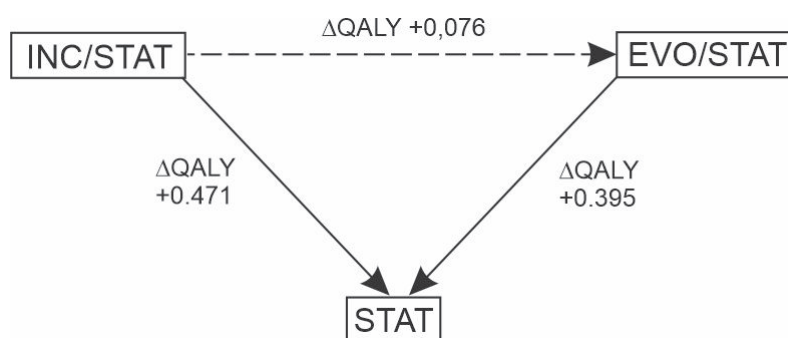
Таблица 3. Сравнителен анализ на структурата на прякото проучване на терапевтичната ефикасност

Table 3. Comparative analysis of the structure of the direct study of therapeutic efficacy

Параметър / Parameter	ORION-10	LAPLACE-2
Цел на изпитването Purpose of the test	Оценяване на ефикасност, безопасност и поносимост на INC при пациенти с PH/MD в сравнение с плацебо Evaluating efficacy, safety and tolerability of INC in patients with PH/MD compared to placebo	Оценяване на ефикасност, безопасност и поносимост на два дозови режима на EVO за лечение на пациенти с PH/MD в сравнение с плацебо Evaluation of efficacy, safety and tolerability of two dose regimens of EVO for the treatment of patients with PH/MD compared to placebo
Фаза / Phase	III	III
Дизайн / Design	Рандомизирано, паралелно, маскирано, плацебо-контролирано, многоцентрово клинично изпитване Randomized, parallel, double blinded, placebo-controlled, multicenter clinical trial	Рандомизирано, паралелно, маскирано, плацебо-контролирано, многоцентрово клинично изпитване Randomized, parallel, double blinded, placebo-controlled, multicenter clinical trial
Целеви пациенти Target patients	PH/MD с висок сърдечно-съдов риск / with high cardiovascular risk	PH/MD с висок сърдечно-съдов риск / with high cardiovascular risk
Брой пациенти Number of patients	1561	2067
Терапия / Therapy	I група/group: INC/STAT II група/group: PLA/STAT	I група/group: PLA/STAT Q2W II група/group: PLA/STAT QM III група/group: EZE/STAT Q2W IV група/group: EZE/STAT QM V група/group: EVO/STAT Q2W VI група/group: EVO/STAT QM
Първична крайна точка Primary endpoint	LDL-C	LDL-C
Вторични крайни точки Secondary endpoints	TC, He(Non)-HDL-C, Аро-В, Lp(a)	TC, He(Non)-HDL-C, Аро-В, Lp(a)

Поради аналогичния дизайн, целеви пациенти, подобни терапевтични алтернативи в контролните групи и крайните клинични точки в рандомизираните изпитванията е възможно косвено сравнение на терапевтичната ефикасност на алтернативните терапии, базирани на PCSK9 инхибитори. Моделираните ползи чрез модела на Марков са измерени като спечелени години живот с добро качество (quality-adjusted life years, QALY) и са включени в косвено сравнение чрез мрежов метаанализ. Структурата му е представена на фиг. 2.

Because of the similar design, target patients, similar therapeutic alternatives in the control groups, and clinical endpoints in the randomized trials, an indirect comparison of the therapeutic efficacy of alternative therapies based on PCSK9 inhibitors is possible. The benefits modelled by the Markov model were measured as quality-adjusted life years (QALYs) gained and included in an indirect comparison by network meta-analysis. Its structure is presented in Figure 2.



Фиг. 2. Структура на мрежовия метаанализ / Fig. 2. Structure of the network meta-analysis

Избраният метод за сравнителна оценка на алтернативните здравни технологии за лечение на пациенти с PH/MD е икономически анализ разход/ефективност (CEA). Предпочетеният метод за оценка на терапевтичната ефикасност и ефективността на разходите е съобразен с публикуваните препоръки, указанията на EUnetHTA и е подходящ относно начина за измерване на здравните ползи в рамките на рандомизираните клинични изпитвания [11].

В модела са включени разходите за алтернативните лекарствени терапии. Други болнични или извънболнични здравни разходи не са включени, защото те са идентични при сравняваните здравни технологии, поради което са пренебрегнати за нуждите на настоящата оценка. Изключени са и разходите за загубена производителност на пациентите и членовете на техните семейства, защото тяхното остойностяване е методологично несъвместимо с гледната точка и перспективата на анализа.

Използваният цикъл на модела е шестмесечен, съобразен е с времето и продължителност-

The selected method for comparative evaluation of alternative health technologies for the treatment of patients with PH/MD was cost-effectiveness analysis (CEA). The preferred method for assessing therapeutic efficacy and cost-effectiveness is consistent with published recommendations, EUnetHTA guidelines, and is appropriate regarding how to measure health benefits within randomized clinical trials [11].

The costs of alternative drug therapies are included in the model. Other inpatient or outpatient health care costs are not included because they are identical for the health technologies being compared and are therefore ignored for the purposes of this evaluation. Lost productivity costs for patients and their family members are also excluded because their valuation is methodologically incompatible with the viewpoint and perspective of the analysis.

The model cycle used was six months, matched for time and duration of therapeutic response. The

та на терапевтичния отговор. Разходите за сравняваните лекарствени алтернативи са изчислени на база регистрирани дозови режими и референтни цени в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) в България към май 2021 г.

Данните за разходите за едногодишен терапевтичен курс са представени в табл. 4.

Резултатите от икономическия анализ е необходимо да бъдат представени като инкрементално съотношение (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) на допълнителни разходи (Δ costs) и допълнителни здравни ползи (Δ QALY) на алтернативните терапии. Данните са представени в табл. 5.

costs of the compared drug alternatives were calculated based on registered dose regimens and reference prices in the Positive Medication List (PML) in Bulgaria as of May 2021.

The cost data for a one-year course of therapy are presented in Table 4.

The results of the economic analysis need to be presented as an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of incremental costs (Δ costs) and incremental health benefits (Δ QALYs) of the alternative therapies. The data are presented in Table 5.

ОБСЪЖДАНЕ

Икономическият анализ на лекарствените терапии се характеризира с две основни цели. Първо, той се занимава както с ресурсите, вложени в дадена терапия, така и с резултатите от нея. Това са важни показатели, защото както пациентите, така и платците се стремят към прогнозируемост и яснота на очакваните здрав-

DISCUSSION

The economic analysis of drug therapies is characterized by two main objectives. First, it is concerned with both the resources invested in a therapy and its outcomes. These are important metrics because both patients and payers seek predictability and clarity of expected health outcomes. On the other hand, even when health out-

Таблица 4. Разходи за терапия на пациенти с PH/MD с алтернативни здравни технологии

Table 4. Costs of therapy for patients with PH/MD with alternative health technologies

Лекарствена терапия Drug therapy	Дозировка и начин на приложение Dosage and method of administration	Количество лекарствен продукт за годишен цикъл, mg Amount of medicinal product per annual cycle, mg	Референтна цена, лв./mg Reference price, BGN /mg	Стойност на разхода за годишна терапия, лв. Cost of annual therapy, BGN
INC	284 mg на ден 1 и 90, последвано от 284 mg на всеки 6 мес. 284 mg on days 1 and 90, followed by 284 mg every 6 month	852	22.46829	19 142.98
EVO	420 mg веднъж месечно / once a month	5040	3.17854	16 019.84

Таблица 5. Δ QALY, Δ costs, ICER на алтернативните терапии за лечение на пациенти с PH/MD

Table 5. Δ QALY, Δ costs, ICER of alternative therapies for the treatment of patients with PH/MD

Лекарствена терапия / Drug therapy	Δ QALY	Δ costs, лв. / BGN	ICER, лв./ BGN /QALY
INC vs. EVO	+0.076	+3123.14	41 000 лв./ BGN /QALY

ни резултати. От друга страна, дори да са ясни здравните резултати, платецът винаги желае да знае предварително каква цена трябва да плати за тези резултати. И в двата случая именно преценяването на съотношението между разходите и здравните ползи от лекарствената терапия е това, което позволява да се вземе решение.

Второ, икономическият анализ се занимава с избора. Оскъдността на здравните ресурси и невъзможността да се реимбурсират всички съществуващи лекарствени терапии за всички пациенти налагат необходимостта от извършване на избор на терапевтично по-ефикасната и разходно по-ефективна терапия. Следователно общоприетият методологичен подход е да бъдат идентифицирани, измерени, оценени и сравнени съотношенията на разходите и здравните ползи на анализиранияте здравни технологии за лечение на PH/MD

INC е разходно ефективна терапия в сравнение с EVO за лечение на пациенти с PH/MD в резултат на подобрена терапевтична ефикасност и разумна цена за годишна терапия – стойността на ICER 41 000 лв./QALY се намира под прага за ефективност на разходите, който е ICER \leq 50 000 лв./QALY, представляващ трикратно увеличеният брутен вътрешен продукт (БВП) на човек от населението в България за предходната година.

При провеждане на едноросочен детерминистичен анализ на чувствителността с вариране на параметрите за разходи и ползи в доверителен интервал \pm 20% около средната стойност на всеки параметър, резултатите за ICER на алтернативните терапии за лечение на пациенти с PH/MD не се изменят със статистически значими стойности.

При провеждането на вероятностен анализ на чувствителността се установи, че вероятността INC да бъде разходно ефективна терапия в сравнение с EVO е 63%.

Силните страни на използвания модел са, че входящите данни са резултат от проведени многоцентрови рандомизирани клинични изпитвания. Допълнително предимство е използването на мрежов метаанализ и косвено сравнение на терапевтичните алтернативи, което повишава външната валидност на получените резултати.

comes are clear, payers always want to know in advance what price they must pay for those outcomes. In either case, it is the assessment of the cost-benefit ratio of drug therapy that allows the decision to be made.

Second, economic analysis deals with choice. The scarcity of healthcare resources and the inability to reimburse all existing drug therapies for all patients necessitate making a choice of the therapeutically more effective and cost-effective therapy. Therefore, a common methodological approach is to identify, measure, evaluate and compare the cost-benefit ratios of the analysed health technologies for the treatment of PH/MD

INC is a cost-effective therapy compared to EVO for the treatment of patients with PH/MD as a result of improved therapeutic efficacy and a reasonable cost per annual therapy – the ICER of 41,000 BGN/QALY is below the cost-effectiveness threshold, which is ICER \leq 50,000 BGN/QALY, representing a threefold increase in per capita gross domestic product (GDP) in Bulgaria over the previous year.

When a one-way deterministic sensitivity analysis was performed with the cost and benefit parameters varied within a confidence interval of \pm 20% around the mean value of each parameter, the ICER results for the alternative therapies for treating patients with PH/MD did not change by statistically significant values.

A probabilistic sensitivity analysis found that INC was 63% more likely than EVO to be a cost-effective therapy.

The strengths of the model used are that the input data are the result of multicentre randomised clinical trials. An additional advantage is the use of network meta-analysis and indirect comparison of therapeutic alternatives, which increases the external validity of the results obtained.

Въпреки това моделирането на здравни ползи и разходи за периода след края на клиничните изпитвания до края на избрания времеви хоризонт създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план.

Резултатите от настоящата оценка на здравните технологии, базирани на PCSK9 инхибитори, се потвърждават от оценките на същите технологии, провеждани в САЩ [12] и Австралия [13].

ИЗВОДИ

Inclisiran е разходно ефективна терапия в сравнение с evolocumab за лечение на пациенти с първична хиперхолестеролемиа или смесена дислипидемия и висок сърдечно-съдов риск в резултат на подобрена терапевтична ефикасност и разумна цена за годишна терапия.

Стойността на съотношението на допълнителните разходи и здравни ползи на inclisiran в сравнение с evolocumab е под прага за ефективност на разходите, представляващ трикратно увеличеният брутен вътрешен продукт на човек от населението в България за предходната година (ICER \leq 50 000 лв.).

При провеждане на вероятностен анализ на чувствителността се установи вероятност от 63% inclisiran да бъде разходно ефективна терапия в сравнение с evolocumab.

However, modelling health benefits and costs for the period after the end of clinical trials to the end of the chosen time horizon creates some uncertainty about therapeutic efficacy and safety in the long term.

The results of this evaluation of health technologies based on PCSK9 inhibitors are confirmed by evaluations of the same technologies conducted in the USA [12] and Australia [13].

CONCLUSIONS

Inclisiran is a cost-effective therapy compared to evolocumab for the treatment of patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia and high cardiovascular risk as a result of improved therapeutic efficacy and reasonable cost per year of therapy.

The incremental cost-effectiveness ratio value of inclisiran compared to evolocumab is below the cost-effectiveness threshold of a threefold increase in Bulgaria's per capita gross domestic product in the previous year (ICER \leq BGN 50,000).

In a probabilistic sensitivity analysis, inclisiran was found to have a 63% probability of being a cost-effective therapy compared with evolocumab.

БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. Durrington P. Dyslipidaemia. *The Lancet*, 2003;362(9385):717-731.
2. Biggerstaff K, Wooten J. Understanding lipoproteins as transporters of cholesterol and other lipids. *Adv Physiol Educ*, 2004;28(1-4):105-106.
3. Carmena R, Duriez P, Fruchart J. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(1):112-117.
4. Vega GL, Grundy S. Mechanisms of primary hypercholesterolemia in humans. *Am Heart J*. 1987;113(2):493-502.
5. Ray K, Landmesser U, Leiter L et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1430-1440.
6. Sabatine MS, Giugliano R, Keech A et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722.
7. Garber A, Phelps C. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. *J Health Econ*. 1997;16(1):1-31.
8. Ray K, Wright R, Kallend D et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-1519.

9. Koren M, Jones P, Robinson J et al. A Comparison of Ezetimibe and Evolocumab for Atherogenic Lipid Reduction in Four Patient Populations: A Pooled Efficacy and Safety Analysis of Three Phase 3 Studies. *Cardiol Ther.* 2020;9(2):447-465.
10. Gui Y, Han S, Weng H. Cost-effectiveness analysis based on Markov model using TreeAge Pro software. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 18(1):116-120.
11. European Network for Health Technology Assessment, Guideline, Comparisons, Criteria for the choice of the most appropriate comparators, Summary of current policies and best practice recommendations, Adapted version, 2015.
12. Fonarow G, Van Hout B, Villa G et al. Updated Cost-effectiveness Analysis of Evolocumab in Patients With Very High-risk Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2019;4(7):691-695.
13. Kam N, Perera K, Zomer E et al. Inclisiran as Adjunct Lipid-Lowering Therapy for Patients with Cardiovascular Disease: A Cost-Effectiveness Analysis. *Pharmacoeconomics*, 2020;38(9):1007-1020.

ТАКОЦУБО КАРДИОМИОПАТИЯ, АСОЦИИРАНА С БЕЛОДРОБНА ТУБЕРКУЛОЗА**Н. Дочева, Д. Попова, С. Бошнаков, Б. Николовски, Н. Димитров, Т. Веков***МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас, Български кардиологичен институт*

Резюме. Такоцубо кардиомиопатията (КМП) представлява преходна, понякога граматична регионална дисфункция на лявата камера, протичаща с клинични, лабораторни и ЕКГ данни за остър коронарен синдром (ОКС), при липса на обструктивна коронарна болест. За първи път терминът “takotsubo” е използван в Япония през 1990 г. от Sato. Наименованието на заболяването се свързва с характерното апикално балониране на лявата камера в систола и приликата му с популярния в Азия капан за лов на октоподи (takotsubo). Заболяването е познато още като стрес-индуцирана кардиомиопатия, „синдром на разбитото сърце” или „синдром с апикално балониране”. Триггер се явява „стресът”, който може да бъде физически или емоционален, несърдечна хирургия, тежко заболяване, кокаинова употреба и др., а основна патофизиологична роля играе ендогенната катехоламинова свръхстимулация. В медицинската литература са описани редица случаи на стрес-индуцирана кардиомиопатия, провокирана от горепосочените фактори, но само един на такоцубо КМП, асоциирана с белодробна туберкулоза. В настоящия клиничен случай представяме мъж на средна възраст с доказана активна белодробна туберкулоза, постъпващ в Клиниката с клинични и електрокардиографски (ЕКГ) данни за остър коронарен синдром (ОКС) със ST-елевации на голната и предната стена на лявата камера. Съмнението за ОКС със ST-елевации е отхвърлено след провеждане на селективна коронарна ангиография (СКАГ).

Ключови думи: такоцубо кардиомиопатия, стрес-индуцирана кардиомиопатия, „синдром на разбитото сърце”, белодробна туберкулоза

TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY ASSOCIATED WITH PULMONARY TUBERCULOSIS**N. Docheva, D. Popova, S. Boshnakov, B. Nikolovski, N. Dimitrov, T. Vekov***Heart and Brain Hospital – Burgas, Bulgarian Cardiac Institute*

Abstract. Takotsubo cardiomyopathy (CMP) is a temporary, sometimes dramatic regional left ventricular dysfunction, accompanied by clinical, laboratory and ECG data of acute coronary syndrome (ACS), in absence of obstructive coronary artery disease. The term “Takotsubo” was first used in Japan in 1990 by Sato. The name of the disease is associated with the characteristic apical ballooning of the left ventricle in systole and its resemblance to the popular in Asia: octopus trap (takotsubo). The disease is also known as stress-induced cardiomyopathy, „broken heart syndrome” or „apical ballooning syndrome”. The triggers are „stress”, which can be physical or emotional, non-cardiac surgery, severe illness, cocaine use and others, but the main pathophysiological role is played by endogenous catecholamine overstimulation. A number of cases of stress-induced cardiomyopathy, triggered by the above factors have been described in the medical literature, but there was only one case of Takotsubo cardiomyopathy, associated with pulmonary tuberculosis. In the present clinical case, we present a middle-aged man with established active pulmonary tuberculosis, admitted to the clinic with clinical and electrocardiographic (ECG) data for acute coronary syndrome with ST elevations of the posterior and anterior wall of the left ventricle, which was rejected after performing selective coronary angiography (SCAG).

Key words: Takotsubo cardiomyopathy, stress-induced cardiomyopathy, „broken heart syndrome”, pulmonary tuberculosis

ВЪВЕДЕНИЕ

Такоцубо кардиомиопатията (КМП) се среща при 1,2 и 2,2% от хората с ОКС в Япония и 2-3% в западните страни, като 90% от случаите са при постменопаузални жени, средната възраст е около 68 години. Среща се и при мъже, но със значително по-ниска честота [3]. В България се среща при 0,22% от всички инвазивни диагностиките на сърдечно-съдовата система под ангиографски контрол и в 1,4% от пациентите с инвазивно изследване по повод на данни за остър миокарден инфаркт. Такоцубо синдромът се предизвиква както от негативни, така и от положителни емоции, физически фактори (операции, имплантиране на пейсмейкър, катастрофа). „Стресът“ обикновено предшества непосредствено изявата на заболяването, но в ясно доказани случаи може да предшества заболяването с 2 месеца [4]. Най-често оплакванията започват остро и включват гръдна болка, задух и по-рядко синкопална симптоматика. Диагностичният алгоритъм включва клинична картина, лабораторни изследвания, ЕКГ, ехокардиография, вентрикулография, СКАГ. Водеща роля в лечението на такоцубо синдрома имат медикаменти от групите на АСЕ инхибитори и бета-блокери. Важно значение за лечението и овладяването на острата сърдечна недостатъчност, до която може да доведе този синдром, имат и диуретиците, левосимендан, както и асистирещи устройства като Impella и др. В някои случаи се наблюдава и обструкция на изходния тракт на лявата камера, което налага използването на диуретиците да става при повишено внимание [5]. В повечето случаи пациентите преживяват острата фаза и възстановяват систолната си функция за 1 до 4 седмици.

В медицинската литература са описани редица случаи на стрес-индуцирана кардиомиопатия, провокирана от горепосочените фактори, но само един на такоцубо КМП, асоциирана с белодробна туберкулоза [2].

ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на 54-годишен мъж, насочен от друго лечебно заведение, където про-

INTRODUCTION

Takotsubo cardiomyopathy (CMP) occurs in 1.2 to 2.2% of people with ACS in Japan and 2-3% in Western countries, where 90% of all cases are found in postmenopausal women, with an average age of 68 years. It also occurs in men, but with a significantly lower frequency [3]. In Bulgaria, it occurs in 0.22% of all invasive diagnoses of the cardiovascular system under angiographic control and in 1.4% of patients with invasive examination due to received data that indicates symptoms, specific for an acute myocardial infarction. Takotsubo syndrome is caused by negative and positive emotions, physical factors (surgery, pacemaker implantation, accident). „Stress“ usually immediately precedes the initial manifestation of the disease, but in proven cases it has been documented that stress can precede the disease by two months [4]. Most often the complaints start acutely and include: chest pain, shortness of breath and less often syncope. The diagnostic algorithm includes: clinical symptoms, laboratory tests, ECG, echocardiography, left ventriculography, SCAG. Drugs from the group of ACE inhibitors and beta-blockers have a leading role in the treatment of Takotsubo syndrome. Diuretics, levosimendan, and assistive devices such as Impella and others are also important for the treatment and management of acute heart failure that this syndrome can lead to. In some cases, left ventricular outflow tract obstruction has been observed, necessitating caution with diuretics [5]. In most cases, patients experience the acute phase and restore their systolic function in 1 to 4 weeks.

A number of cases of stress-induced cardiomyopathy, triggered by the above factors have been described in the medical literature, but there was only one case of Takotsubo cardiomyopathy, associated with pulmonary tuberculosis [2].

CLINICAL CASE

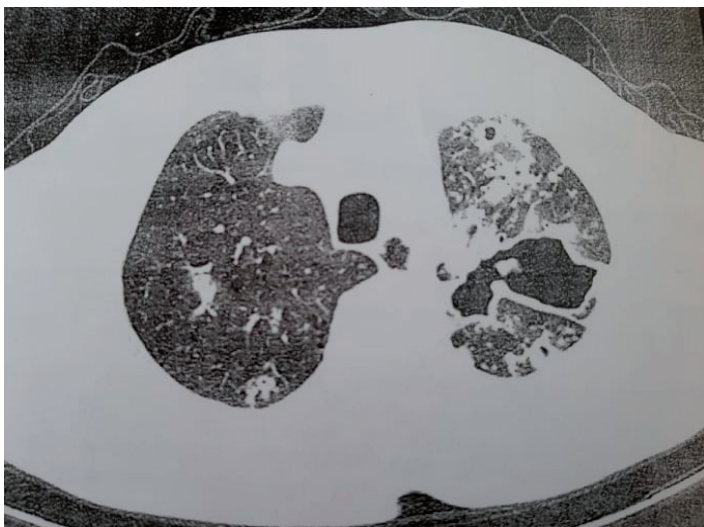
We present a case of a 54-year-old man referred by another medical institution, where he conducts

вежда лечение по повод на активна белодробна туберкулоза (интензивна фаза) с четворна комбинация туберкулостатици – етамбутол, изониазид, рифампицин и пиразинамид (фиг. 1).

Придружаващите заболявания освен туберкулозата включват и артериална хипертония. По повод на стягаща болка в гърдите, изтръпване на лявата ръка, последващ синкоп и регистрирани електрокардиографски (ЕКГ) данни за ST-елевации във II, III, aVF отв. и високи островърхи T-вълни в прекордиалните отвеждания (фиг. 2), пациентът е консултиран с кардиолог и транспортиран по спешност с реанимобил към Отделението по инвазивна кардиология на МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас, със съмнение за остър коронарен синдром със ST-елевации.

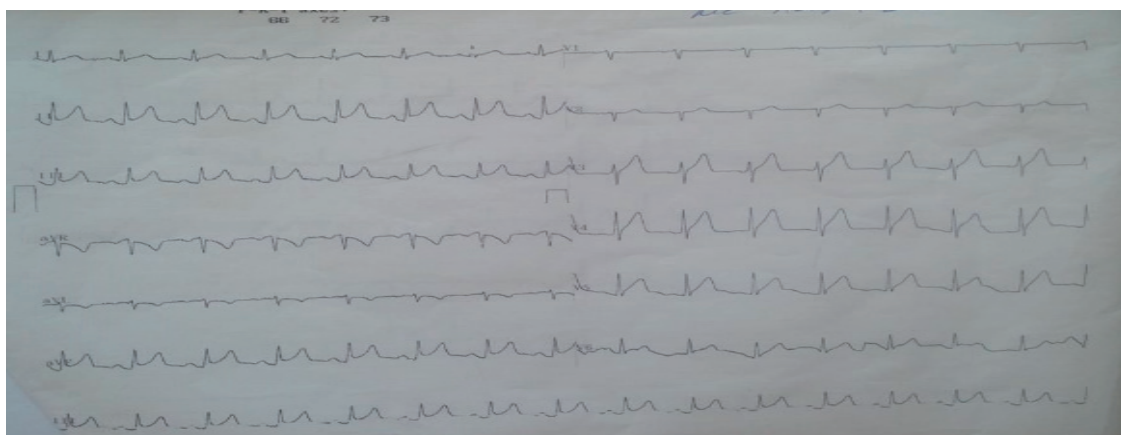
treatment for active pulmonary tuberculosis (intensive phase) with a quadruple combination of tuberculostatics – ethambutol, isoniazid, rifampicin and pyrazinamide (Figure 1).

Another concomitant disease except tuberculosis is arterial hypertension. Regarding chest tightness, numbness of the left arm, subsequent syncope and recorded electrocardiographic (ECG) data for ST-elevations in II, III, aVF leads and high T waves in the precordial leads (Figure 2), the patient was examined by a cardiologist and transported urgently by resuscitation vehicle to the Department of Invasive Cardiology of MHAT „Heart and Brain“ – Burgas with suspected acute coronary syndrome with ST-elevations.



Фиг. 1. КТ-пулмография на пациента, демонстрираща фиброзно-кавернозна туберкулоза

Fig. 1. CT pulmonography of the patient demonstrating fibrocavernous tuberculosis



Фиг. 2. ЕКГ при приема на пациента – наблюдават се ST-елевации в отвеждания I, III, aVF, V3-V5

Fig. 2. ECG at the patient's admission showed ST-elevations in the II, III, aVF, V3-V5 leads

Параклиничните изследвания установяват завишени стойности на hs-TnI – 2290,30 pg/ml, СК-МВ – 26,2 U/L, с данни за левкоцитоза и дислипидемия.

Трансторакалната ехокардиография демонстрира нормални размери и обеми на лявата камера, фракция на изтласкване – 50% по Симпсон, апикална дискинезия, лека аортна регургитация, без данни за плеврален или перикарден излив (фиг. 3).

Премина се към селективна коронарна ангиография (СКАГ) по спешност, от която се установяват епикардни коронарни съдове без сигнификантни стенози. Проведена е и аортография, която потвърждава лека аортна регургитация и изключва наличието на дисекция на аортата, както и вентрикулография, от която се установява характерната форма на лявата камера при такоцубо синдром с балониране в апикалните сегменти (фиг. 4).

В следващите 48 часа се регистрира понижено ниво на hs-TnI и СК-МВ, и положителна ЕКГ динамика с характерна инверсия на Т-вълните в прекардиалните отвеждания (фиг. 5). Ехокардиографската находка не показва промяна.

Пациентът остава на лечение с АСЕ инхибитор, бета-блокатор, статин, ниска доза диуретик. След дехоспитализацията е насочен отново към специализирана болница за активно лечение на белодробни заболявания за продължаване на противотуберкулозното лечение.

При проследяването на първия месец пациентът е без оплаквания, с нормална ЕКГ (фиг. 6) и ехокардиографска находка – без данни за нарушения в кинетиката на лявата камера.

Paraclinical studies revealed elevated values of hs-TnI – 2290.30 pg/ml, CK-MB – 26.2 U/L with evidence of leukocytosis and dyslipidemia.

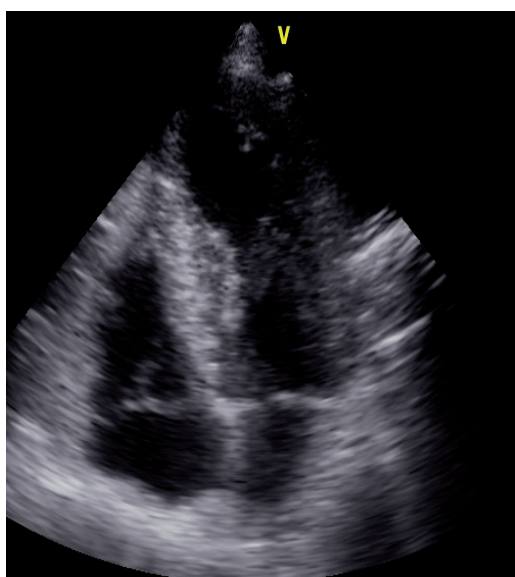
Transthoracic echocardiography showed normal left ventricular size and volume, 50% Simpson ejection fraction, apical dyskinesia, mild aortic regurgitation, no evidence of pleural or pericardial effusion (Figure 3).

Urgent selective coronary angiography (SCAG) was performed, from which epicardial coronary vessels without significant stenoses were identified. Aortography was also performed, which confirmed mild aortic regurgitation and without aortic dissection, as well as ventriculography, which established the characteristic shape of the left ventricle in takotsubo-syndrome with ballooning in the apical segments (Figure 4).

In the next 48 hours, a decrease in hs-TnI and SK-MB was registered, and positive ECG dynamics with characteristic inversion of T-waves in the precordial leads (Figure 5). The echocardiographic finding showed no change.

The patient remained on treatment with an ACE inhibitor, beta-blocker, statin, low-dose diuretic. After his discharge, he was referred again to a specialized hospital for active treatment of lung diseases to continue anti-tuberculosis treatment.

At follow-up after one month the patient had no complaints with a normal ECG (Figure 6) and no evidence of disturbances in left ventricular kinetics, at the echocardiographic finding.



Фиг. 3. Трансторакална ехокардиография

Fig. 3. Transthoracic echocardiography

ОБСЪЖДАНЕ

Такоцубо КМП е сравнително ново заболяване, описано за пръв път през 1990 г. в Япония от Sato [1]. Има различни хипотези за патогенезата му като най-популярните сред тях са свързани с катехоламинергична свръхстимулация, спазъм на коронарните артерии и остра микроваскуларна дисфункция, причинени от физически или психичен стрес, сериозно заболяване или ятрогенно предизвикана. Именно катехоламинергичната свръхстимулация се предполага, че има водещо значение. В подкрепа се явяват по-високите нива на катехоламини, открити в кръвта при тези пациенти, както и данните за успешната индукция на такоцубо синдром при плъхове, подложени на тежък физически стрес. Ефектът на адреналин и норадреналин върху клетките се изразява в обратима фокална миоцитолитиза, контракционна некроза и мононуклеарна инфилтрация. По-честото засягане на апекса на лявата камера би могло да се обясни и с по-високата гъстота на симпатикосови влакна в тази зона [6]. Доста по-рядко могат да бъдат засегнати други зони на миокарда – тогава говорим за фокална, базална и среднокамерна форма [7]. Колкото до половото разпределение на заболяването, съществува хипотезата, че естрогенът регулира симпатикосовата стимулация, а липсата му води до ендотелна дисфункция. Липсата му при жени в менопауза обяснява и по-високата честота при тях [8]. При конкретния пациент не успяхме да установим друг провокиращ фактор, освен белодробната туберкулоза. Предполага се, че връзката между стрес-индуцираната КМП и туберкулозата е свързана с по-високите нива на норадреналин в плазмата на тези пациенти в сравнение със здрави хора.

За поставяне на диагнозата такоцубо КМП се използват модифицираните критерии на Mayo Clinic, които включват:

1. Транзиторна хипокинезия, акинезия, дискинезия на средните сегменти на сърцето, със или без обхващане на сърдечния връх, като засегнатите участъци на нарушена кинетика се простират отвъд съответната за дадена коронарна артерия зона.

DISCUSSION

Takotsubo CMP is a relatively new disease, first described in 1990 in Japan by Sato [1]. There are various hypotheses about its pathogenesis, the most popular of which are related to catecholaminergic overstimulation, coronary artery spasm and acute microvascular dysfunction caused by physical or mental stress, serious illness or iatrogenic. It is catecholaminergic overstimulation that is thought to be of leading importance. The higher levels of catecholamines found in the blood of these patients, as well as the date of successful induction of Takotsubo syndrome in rats that has been put under severe physical stress, support the above allegation. The effect of adrenaline and noradrenaline on cells is expressed in reversible focal myocytolysis, contractile necrosis and mononuclear infiltration. The more frequent affecting of the left ventricular apex could also be explained by the higher density of sympathetic fibers in this area [6]. Other areas of the myocardium can be affected much rarely – then we are talking about focal, basal and mid-ventricular form [7]. As for the sex distribution of the disease, there is a hypothesis that estrogen reduces sympathetic stimulation, and its absence leads to endothelial dysfunction. Its absence in menopausal women also explains their higher frequency [8]. In the specific patient, we were unable to identify any provoking factor other than pulmonary tuberculosis. The association between stress-induced CMP and tuberculosis has been suggested to be associated with higher levels of norepinephrine in these patients' plasma, compared to healthy subjects.

The modified Mayo Clinic criteria are used to diagnose Takotsubo CMP, which include:

1. Transient hypokinesia, akinesia, dyskinesia of the middle segments of the heart, with or without coverage of the apex of the heart, as the affected areas of impaired kinetics extend beyond the relevant area for a given coronary artery.

2. Липса на обструктивна коронарна болест и липса на руптурирала атеросклеротична плака.

3. Новопоявили се ST-T-промени (ST-елевации и/или негатиране на T-вълните) или умерено повишение на тропонина.

4. Липса на феохромоцитом или миокардит.

Нашият пациент отговаря и на четирите критерия: типични апикална дискинезия; липса на обструктивна коронарна болест; повишени маркери за миокардна некроза – особено hs-TnI, на фона на ЕКГ промени и положителна динамика с инверсия на T-вълните; липса на критерии за миокардит при наличие на потвърден специфичен белодробен процес от клинични, параклинични, образни изследвания и доказана чрез директна микроскопия и с културелен растеж инфекция с *Mycobacterium tuberculosis*. На базата на тези аргументи допускаме наличие на причинно-следствена връзка между белодробната туберкулоза и сърдечното заболяване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Към настоящия момент са публикувани повече от 1000 съобщения за случаи на такоцубо КМП, асоциирана с различни стресови фактори – емоционални, физически, хирургична намеса и други, но при нашия пациент не успяхме да идентифицираме нито един от тях. Белодробната туберкулоза обикновено не се счита за често срещана причина за такоцубо КМП, може би поради липсата на достатъчно данни за конкретна връзка между двете, което вероятно се дължи и на ограниченото разпространение на туберкулозата в наши дни. Въпреки това има няколко доклада в медицинската литература, които предполагат корелацията между двете, основавайки се на тезата за свръхекскрецията на норепинефрин при туберкулозно болните и патофизиологията на такоцубо КМП. Базирайки се на това ние заключаваме, че белодробната туберкулоза може да бъде възможен тригер за такоцубо КМП, при спазване на критериите за поставяне на тази диагноза.

В литературата е описан един подобен клиничен случай на такоцубо КМП, асоциирана с

2. Lack of obstructive coronary disease and lack of ruptured atherosclerotic plaque.

3. The newly formed ST-T changes (ST elevations and/or negation of T waves) or moderate increase in troponin.

4. Lack of pheochromocytoma or myocarditis.

Our patient meets all four criteria: typical apical dyskinesia; lack of obstructive coronary heart disease; increased markers of myocardial necrosis - especially hs-TnI on the background of ECG changes and positive dynamics with inversion of T-waves; lack of criteria for myocarditis in the presence of specific pulmonary process confirmed by clinical, paraclinical, imaging studies and *Mycobacterium tuberculosis* infection proven by direct microscopy and culture growth. Based on these arguments, we assume the existence of a causal link between pulmonary tuberculosis and heart disease.

CONCLUSION

To this date, more than 1,000 reported cases of Takotsubo CMP have been published, associated with various stressors – emotional, physical, surgery, etc., but we have not been able to identify any of them in our patient. Pulmonary tuberculosis is not generally considered as a common cause of Takotsubo CMP, perhaps due to a lack of evidence for a specific link between the two, which is probably due to the limited spread of tuberculosis today. However, there are several reports in the medical literature that suggest a correlation between the two, based on the thesis of norepinephrine overexcretion in patients with tuberculosis and the pathophysiology of Takotsubo CMP. Based on this, we suggest that pulmonary tuberculosis may be a possible trigger for Takotsubo CMP, when this diagnosis is in compliance with the established criteria.

A similar clinical case of Takotsubo CMP associated with pulmonary tuberculosis has been de-

белогробна туберкулоза. Широката гама от асоциирани провокиращи фактори предполага мултиетиологичен характер на заболяването. Твърде възможно е и белогробната туберкулоза да е един от тези провокиращи фактори. Натрупването на по-голям световен клиничен опит, както и прогресът в разбирането на патогенезата на заболяването в следващите няколко години, вероятно ще разшири още повече познанието за връзката на такоцубо кардиомиопатията с различни групи заболявания.

scribed in the literature. The wide range of associated provoking factors suggests a multi etiological nature of the disease. It is quite possible that pulmonary tuberculosis is one of these provoking factors. The accumulation of more global clinical experience, as well as progress in understanding the pathogenesis of the disease in the next few years, is likely to further expand the knowledge about the relationship of Takotsubo cardiomyopathy with various other diseases.

БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES:

1. Sato H., Tateishi H., Uchida T. et al. Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm in Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischaemia to Heart Failure. (ed.) Haze K, Hon M Kodama K. Tokyo: Kagakuhyouronsya, 1990: 56-64.
2. Ha JH, Lee H, Park YJ et al. Takotsubo cardiomyopathy caused by pulmonary tuberculosis: a case report. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;77(1):24-27. doi:10.4046/trd.2014.77.1.24
3. Schneider B., Athanasiadis A., Sechtem U. Gender-Related differences in Takotsubo Cardiomyopathy. *Heart Failure Clinics*. 2013;9(2): 137-146. doi:10.1016/j.hfc.2012.12.005.PMID23562114.
4. Марчев, С. Стрес-индуцирана (такоцубо) кардиомиопатия в България. 12-годишно проспективно проучване.
5. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. Jelena-Rima Ghadri, Ilan Shor Wittstein, Abhiram Prasad, Scott Sharkey, Keigo Dote, Yoshihiro John Akashi, Victoria Lucia Cammann, Filippo Crea, Leonarda Galiuto. *Eur Heart J*, 2018;39(22), 2047-2062. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy077>
6. Dorfman TA, Iskandrian AE. Takotsubo cardiomyopathy: state-of-the-art review. *J Nucl Cardiol*. 2009; 16(1):122-34
7. Ghadri, Jelena-Rima & Wittstein, Ilan & Prasad, Abhiram & Sharkey, Scott & Dote, Keigo & Akashi, Yoshihiro & Cammann, Victoria & Crea, Filippo & Galiuto, Leonarda & Desmet, Walter & Yoshida, Tetsuro & Manfredini, Roberto & Eitel, Ingo & Kosuge, Masami & Nef, Holger & Deshmukh, Abhishek & Lerman, Amir & Bossone, Eduardo & Citro, Rodolfo & Templin, Christian. (2018). International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*, 39. 10.1093/eurheartj/ehy076.
8. Kaski JC. Cardiac syndrome X in women: the role of oestrogen deficiency. *Heart*. 2006; 92(suppl 3):iii5-iii9.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
г-р Наталия Стефанова Дочева
МБАЛ „Сърце и мозък“
ул. „Стефан Стамболов“ № 73
8000 Бургас
тел: 056 / 703 003
e-mail: natalia_do4eva@abv.bg

✉ *Correspondence author:*
Dr Nataliya Stefanova Docheva
Heart and Brain Hospital
73, Stefan Stambolov Str.
BG – 8000 Burgas
tel.: +359 56 / 703 003
e-mail: natalia_do4eva@abv.bg

TEVAR ПРИ ПАЦИЕНТ С ПОКРИТА РУПТУРА НА АНЕВРИЗМА НА ТОРАКАЛНА АОРТА СЛЕД ПАЧ ПЛАСТИКА НА АОРТНА КООРКТАЦИЯ

Н. Дочева, Н. Димитров, С. Димов, Е. Анастасов, Вл. Корновски, Т. Веков

МБАЛ „Сърце и Мозък“ – Бургас, Български кардиологичен институт

Резюме. Коарктацията на аортата е едно от най-честите конгенитални заболявания на сърдечно-съдовата система. Съставлява 5-8% от всички вродени сърдечни малформации. Честотата на изолираните форми е 3 на 10 000 живи раждания. Точният механизъм на възникване е все още неизвестен, но повечето хипотези включват абнормен кръвоток в областта на ductus arteriosus или абнормен ъгъл между дуктуса и аортата, които водят до намален кръвоток през шънта и потенцират образуването на стеноза. Други хипотези включват абнормно разпространение на дуктална тъкан в аортата (ектопична дуктална тъкан), която води до образуването на стенозичен участък. Терапевтичното поведение при коарктация на аортата е оперативно и интервенционално. Често дългосрочно усложнение от оперативното лечение е образуването на аневризмално разширение във или около коригирания участък. С нарастването на размерите на аневризмата експоненциално нараства и рискът от руптура на аортата. Последната се асоциира с много висока смъртност, предвид на което често пациентите не достигат до звената за спешна медицинска помощ. В някои случаи руптурата може да се ограничи от околните тъкани, които възпрепятстват ексангинацията (обезкървяването) – т.нар. покрита руптура, а забавеният кръвоток в руптуриралата зона позволява образуването на пристенна тромбоза. С настоящия клиничен случай представяме 64-годишен мъж с покрита руптура на аневризма на десцендентна аорта, който в миналото е претърпял аортопластика с Дасрон-пач по повод на коарктация на аортата. Проведено е успешно ендоваскуларно лечение на торакална аорта с имплантация на ендопротеза (TEVAR).

Ключови думи: покрита руптура, аневризма на десцендентна аорта, коарктация на аортата, Дасрон пач пластика, ендоваскуларно лечение на торакална аорта с имплантация на ендопротеза

TEVAR IN PATIENT WITH COVERED RUPTURE OF A THORACIC AORTIC ANEURYSM FOLLOWING PATCH PLASTIC OF AN AORTIC COARCTATION.

N. Docheva, N. Dimitrov, S. Dimov, E. Anastasov, V. Kornovski, T. Vekov

„Heart and Brain“ Hospital – Burgas, Bulgarian Cardiac Institute

Abstract. The coarctation of the aorta is one of the most frequent congenital diseases of the cardiovascular system. It constitutes between 5% and 8% of all congenital heart malformations. The frequency of the isolated forms is 3 in every 10 000 live births. The exact mechanism of this disease is still an enigma. However, most hypothesis suggests an abnormal blood flow in the area of ductus arteriosus or abnormal angle between the ductus and the aorta, which leads to reduced blood flow through the shunt and potentiate the formation of the stenosis. Another theory postulates abnormal extension of ductal tissue into the aorta (ectopic ductal tissue), which leads to developing of an aortic obstruction. The treatment of this condition could be surgical or interventional. Formation of aneurysm in the corrected zone of the aorta is the most prevalent long-term complication of the surgical treatment. The risk of aneurysm rupture increases exponentially with the aneurysm dimensions. The rupture of the thoracic aortic aneurysm is associated with very high mortality and very few patients are usually admitted alive to the emergency care units. In some cases, the rupture can be limited by the surrounding tissues, which reduce the exsanguination – so called “covered rupture”. The diminished blood flow in the ruptured zone allows formation of a parietal thrombosis. In this clinical case we present a sixty-four-year-old man with covered rupture of the descending aorta. The patient is with known Dacron-patch surgical treatment due to a coarctation of the aorta at young age. A successful endovascular treatment (TEVAR) was performed with implantation of an endoprosthesis.

Key words: covered rupture, aneurysm of the descending aorta, coarctation of the aorta, Dacron-patch plastic, endovascular treatment of thoracic aorta with implantation of an endoprosthesis

ВЪВЕДЕНИЕ

Коарктацията на аортата е едно от най-честите конгенитални заболявания на сърдечно-съдовата система и съставлява 5-8% от всички вродени сърдечни малформации, като честотата на изолираните форми е 3 на 10 000 живи раждания [1]. Точният механизъм на възникване е все още неизвестен, но повечето хипотези включват абнормен кръвоток в областта на ductus arteriosus или абнормен ъгъл между дуктуса и аортата, които водят до намален кръвоток през шънта и потенцират образуването на стеноза, а според други хипотези се дължи на абнормно разпространение на дуктална тъкан в аортата (ектопична дуктална тъкан), вследствие на което се образува стенотичен участък [2]. Коарктацията на аортата е шестото по честота конгенитално заболяване на сърдечно-съдовата система. Счита се за комплексна болест на съдовете, като най-често засяга зоната дистално от a. subclavia sinistra. Лечението включва отворена операция или интервенционален подход чрез балонна ангиопластика или стентирание [5]. Хирургичният метод е въведен за пръв път през 1944 година, като оттогава са разработени няколко модификации, които включват: резекция и анастомоза край с край, пач ангиопластика, интерпозиция на протезна присадка и други [6]. Формирането на аневризма на или около мястото на коарктация е усложнение, което се среща често след корекция на аортна коарктация, като честотата след балонна ангиопластика е от 4 до 12% [6], а при използването на Dacron пач може да достигне до 90% [7]. Усложненията на аортните аневризми са функция на размера и скоростта на нарастването им, като при достигане на 6 cm в диаметър, рискът от руптура нараства до 3,6% годишно [8]. С увеличаването на размерите на аневризмата експоненциално нараства и рискът от руптура на аортата. Последната се асоциира с много висока смъртност, поради което често пациентите не достигат до звената за спешна медицинска помощ [3]. В някои случаи руптурата може да се ограничи от околните тъкани, които възпрепятстват ексангвинацията (обезкървяването) –

INTRODUCTION

The coarctation of the aorta is one of the most frequent congenital diseases of the cardiovascular system. It constitutes between 5 and 8% of all congenital heart malformations. The frequency of the isolated forms is 3 in every 10,000 live births [1]. The exact mechanism of this disease is still an enigma. However, most hypothesis suggests an abnormal blood flow in the area of ductus arteriosus or abnormal angle between the ductus and the aorta, which leads to reduced blood flow through the shunt and potentiate the formation of the stenosis. Another theory postulates abnormal extension of ductal tissue into the aorta (ectopic ductal tissue), which leads to developing of an aortic obstruction [2]. The aortic coarctation is sixth in frequency congenital cardiovascular disease. It is considered as a complex vascular condition which affects the zone distal from a. subclavia sinistra. The open operation and the interventional approach through balloon angioplasty or stenting are the two types of treatment [5]. The surgical method was performed for first time in 1944. Since then, there are modifications of the method which include: resection and subsequent end-to-end anastomosis, patch angioplasty, interposition of prosthesis and others [6]. Aneurysm formation at the site, or close to the coarctation, is a common complication, with frequency between 4% and 12% after balloon angioplasty [6]. The prevalence of this complication can reach 90% when Dacron-patch is used during surgery [7]. Complications of aortic aneurysm depend on the size and the rate of enlargement. With reaching 6 cm in diameter, the risk of rupture is about 3.6% per year [8]. The risk of aneurysm rupture increases exponentially with the aneurysm dimensions. The rupture of the thoracic aortic aneurysm is associated with very high mortality and very few patients are usually admitted alive to the emergency care units [3]. In some cases, the rupture can be limited by the surrounding tissues,

т.нар. покрита руптура, а забавеният кръвоток в руптуриралата зона позволява образуването на пристенна тромбоза [4]. Руптурирането на аневризма на десцендентната аорта е част от острия аортен синдром, като съставлява около 30% от всички руптури на гръдната аорта. Това състояние е с много висока смъртност – около 76% през първите 24 часа от остроото начало [1], а според някои автори достига до 97% [3]. По тази причина само една малка част от тези пациенти достигат до спешните медицински звена. Съгласно последните европейски препоръки златен стандарт за поставяне на диагнозата аневризма и руптура на торакална аорта е компютърнотомографската аортография (КТ аортография), а основен метод на избор при подходяща анатомия е ендоваскуларното лечение с имплантиране на стент-графт (TEVAR) [1]. За пръв път през 1997 г. Semba и кол. използват ендоваскуларно лечение – TEVAR на руптурирала аневризма на торакална аорта през трансфеморален достъп [10]. Данните от публикуваните доклади показват сигнификантно по-ниска 30-дневна смъртност, по-ниска честота на миокарден инфаркт, инсулт и парализация, спрямо отворената операция при пациенти с руптурирала аневризма на десцендентна аорта, лекувани с TEVAR [5].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случая на 64-годишен мъж, постъпил в Клиниката по кардиохирургия на МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас, транспортиран с реанимобил по спешност, насочен от друго лечебно заведение, където се презентира с повръщане на кръв и кръвни съсиреци. С анамнестични данни е за тежко физическо натоварване предходния ден, по време на което усетил разкъсваща силна гръдна болка. Подобен епизод на хематемеза, но без провокиращо физическо натоварване, пациентът е имал преди 5 години, по повод на което е бил приет в Клиника по вътрешни болести, където са проведени фиброгастроскопия и фибро-бронхоскопия, от които не е открит източник на кръвене. От миналата анамнеза става ясно, че

which reduce the exsanguination – so called “covered rupture”. The diminished blood flow in the ruptured zone allows formation of a parietal thrombosis [4]. The descending aortic aneurysm rupture is part of an acute aortic syndrome, which encompasses up to 30% of all thoracic aortic ruptures. The mortality reaches 76% in the first 24 hours after the onset of the symptoms [1]. According to some authors the mortality is up to 97% [3]. Hence a small number of patients are presented in the emergency units. According to the last European guidelines, the method of choice for diagnosing a thoracic aortic aneurysm and rupture is computed tomography angiogram of the aorta (CT aortography). When the anatomy is suitable, the method of choice for treatment is endovascular approach with implantation of a stent-graft (TEVAR) [1]. The first endovascular treatment (TEVAR) for ruptured aortic thoracic aneurysm was performed through transfemoral access by Semba and colleagues in 1997 [10]. The published data from reports shows a significantly lower 30 – day mortality, lower frequency of myocardial infarction, stroke and paraplegia after TEVAR, compared to an open surgery [5].

CLINICAL CASE

We present you a sixty-four-year-old man, who was referred to the clinic of cardiac surgery of “Heart and Brain” hospital Burgas by another medical centre. In the latter the patient was admitted with an anamnesis of vomiting of blood and blood cloths. The day before hospitalization the patient felt severe tearing chest pain during a heavy physical exertion. Five years prior, the patient had been admitted at a clinic of internal diseases, because of similar episode of hematemesis, which was not provoked by physical exertion back then. A fibrogastroscopy and fibrobrocolonoscopy were done, without locating the source of hemorrhage. The pa-

на 20-годишна възраст при провеждане на профилактичен преглед е регистрирана безсимптомна артериална хипертония със стойности на артериалното налягане над 200/100 mm Hg. В хода на диагностичното уточняване на етиологията на артериалната хипертония е установена коарктация на аортата, която впоследствие е лекувана оперативно чрез пач пластика с Dacron.

По време на администриране в Клиниката пациентът е в увредено общо състояние, но със стабилна хемодинамика, ритмична сърдечна дейност с честота 88 удара в минута и артериално налягане 170/100 mm Hg (измерено на двете ръце), ясни сърдечни тонове, без прибавени шумове, със симетрични и запазени пулсации на достъпните артерии на крайниците. От проведената електрокардиограма (ЕКГ) са установени синусов ритъм, хоризонтална електрическа позиция, без реполяризационни промени.

Ехокардиографията, проведена до леглото на болния, разкрива запазена помпена функция на лявата камера с фракция на изтласкване 61% по Simpson, без сегментни нарушения в кинетиката, без значими клапни лезии, недилатирани десни сърдечни кухини със запазена функция на дясната камера, запазени размери на проксималната част на асцендентната аорта, без патологичен градиент в десцендентната аорта.

От лабораторните изследвания е видно, че пациентът е с данни за лека нормоцитна, нормохромна анемия при хемоглобин 110 g/L, хипокалиемия и хипомагнезиемия. Останалите изследвания не показват отклонения.

От проведената по спешност КТ аортография се визуализира покрита руптура на аневризма на десцендентна аорта, започваща дистално от a. subclavia sinistra. Аневризмата е локализирана паравертебрално с пристенна тромботична маса и размери 52/48/47 mm. По хода на десцендентната аорта са установени множество калциеви плаки, локализирани почти циркуферентно, най-силно изразени в областта на руптурата (фиг. 1).

На свикания сърдечен екип (Heart team) са обсъдени състоянието на пациента и терапевтичните възможности, като подробно са разгледани ползите и рисковете от възмож-

tient has got medical history of a surgical repair of aortic coarctation with Dacron-patch method. The disease was suspected during a prophylactic examination when an asymptomatic arterial hypertension was diagnosed with values exceeding 200/100 mm Hg.

When admitted, the patient was evaluated to be in a poor general condition with stable hemodynamics, rhythmic heartbeat with frequency of 88 beats per minute, arterial blood pressure 170/100 mm Hg, measured on both hands, absence of heart murmurs and symmetric peripheral pulses on all the extremities. The electrocardiography (ECG) showed sinus rhythm with horizontal electric position and absence of repolarization alternations.

The bedside echocardiography revealed a preserved ejection fraction of the left ventricle (61% measured by the method of Simpson), normal segmental kinetics, intact valve apparatus, normal dimensions of the right chamber with normal systolic function, normal dimensions of the ascending aorta and absence of pathological gradient in descending aorta.

The laboratory results showed a normocytic, normochromic anemia with hemoglobin of 110 g/L, a hypokalemia and hypomagnesemia. The rest of the results were in the referential values.

An emergency CT aortography was made. The latter visualized covered rupture of an aneurysm, localized in the descending aorta, distal to a. subclavia sinistra. The aneurysm was located paravertebrally with parietal thrombotic mass and dimensions of 52/48/47 mm. Multiple calcified circumferential plaques were visualized in the descending aorta, mostly concentrated near the rupture (Figure 1).

Different treatment approaches were discussed by the Heart team. The benefits and risk were considered given the possible treatment options. Due to

ните методи на лечение. Предвид увреденото общо състояние и завишения оперативен риск (EuroSCORE II – 4,83%), при подходяща анатомия, се взема решение за ендоваскуларно лечение – TEVAR, в спешен порядък, с цел изолиране на аневризмалния участък с покритата руптура от системното кръвообращение и централизиране на кръвотока.

the severe condition of the patient and increased operative risk – 4.83%, estimated via EuroScore II and the suitable anatomy, a decision for urgent endovascular treatment (TEVAR) was taken. The aim of the treatment was to isolate the aneurysm sac from the systemic circulation and to centralize the blood flow.



Фиг. 1. КТ аортография, на която се визуализира покрита руптура на аневризма на торакална аорта и реконструкция на аорта (вдясно)

Fig. 1. Computed tomographic angiography of the aorta, visualizing the covered rupture of the thoracic aortic aneurysm. On the right side is showed a reconstruction of the aorta

Под обща анестезия и след подготовка на оперативното поле е осигурен отворен достъп до а. femoralis communis dextra. Посредством ге-сен радиален достъп е въведен диагностичен катетър във възходяща аорта. След пункция и последваща последователна дилатация на а. femoralis dextra до 20 Fr е въведен Extra stiff wire (екстра твърд) водач. По последния се пласира въвеждаща система с протеза Valiant Thoracic N30/30/200. След позициониране на стент-графта непосредствено след остиума на а. carotis communis sinistra и покриване на остиума на а. subclavia sinistra за осигуряване на оптимална захващаща зона, е предприето имплантиране на ендопротезата.

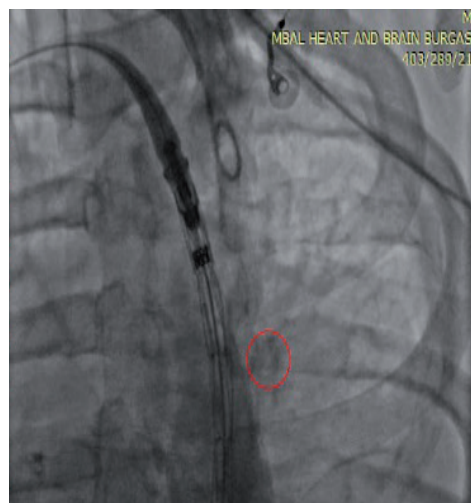
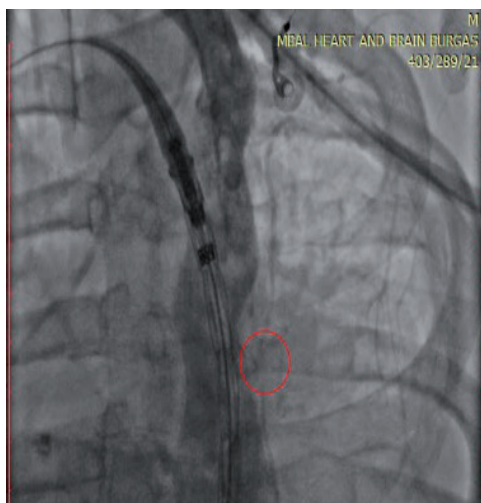
Under a general anesthesia and after preparation of the operating field, an open access to the right common femoral artery was achieved. After introducing a sheath through the right radial artery, a “pig-tail” catheter was positioned in the ascending aorta, through which a contrast imaging of the thoracic aorta could be performed during the procedure. After puncture and subsequent dilation to 20 Fr of a. femoralis communis dextra, an Extra stiff guidewire was introduced. Through the latter an introducing system with an endoprosthesis Valiant Thoracic N30/30/200 was advanced and positioned directly after the ostium of a. carotis communis sinistra, covering a. subclavia sinistra to ensure optimal landing zone. An expansion of the stent-graft followed.

Постпроцедурният ангиографски резултат показва централизиране на кръвотока и изключване на зоната на руптуриралата аорта (фиг. 2). След извеждане на въвеждащата система и възстановяване на целостта на феморалната артерия, пациентът е настанен в Отделение по реанимация и интензивно лечение за активно наблюдение през следващите 24 часа.

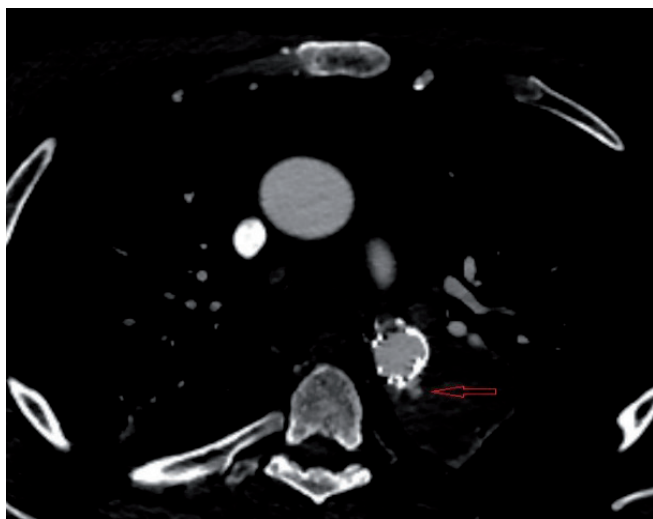
Проведената контролна КТ аортография разкри оптимално позициониране на стент-графта, покриващ аневризмалното разширение включително руптурата, като се визуализира ендолеак тип IV (фиг. 3). Последният е с добра прогноза и висока честота на спонтанно обратно развитие след възстановяването на коагулационния статус. В повечето случаи не налага лечение, освен ако не се наблюдава разширяване на аневризмата при проследяване.

The postprocedural aortography revealed isolation of the rupture from the systemic circulation and restoration of the blood flow (Figure 2). After removing the introducing system and restoring the integrity of the femoral artery, the patient was submitted in an intensive care unit for 24 hours.

The subsequent control CT – aortography showed a properly positioned stent graft, covering the aneurysm and the rupture, an endoleak type IV was diagnosed (Figure 3). The prognosis of the latter is favorable – it frequently resolves spontaneously after restoration of clotting status. In most cases it does not require treatment unless expansion of aortic aneurysms is observed during follow up.



Фиг. 2. Поставяне на ендопротезата под рентгенов контрол; с червено е отбелязана зоната на руптура. На последната снимка се визуализира имплантираният стент-графт
Fig. 2. Introduction of TEVAR under fluoroscopy. The location of the endoleak is marked with red. On the last picture is visualized the implanted stent-grafts



Фиг. 3. Контролна КТ аортография. Със стрелка е отбелязана зоната на ендолийк

Fig 3. Control CT-aortography. The zone of endoleak is marked with an arrow

Ранният постоперативен период протича при стабилна хемодинамика. Пациентът е рехоспитализиран на 6-ия постпроцедурен ден в подобро общо състояние с оптимизирана медикаментозна терапия за гома.

На първия месец след интервенцията е проведена контролна КТ аортография с цел проследяване на ендолийка и размерите на аортната аневризма. При последното сканиране не е визуализиран вътрешен лиък (фиг. 4). Установена е оптимална позиция и функция на ендопротезата с изолиране на кръвотока от аневризмалния участък, който не се реперфузира.

ОБСЪЖДАНЕ

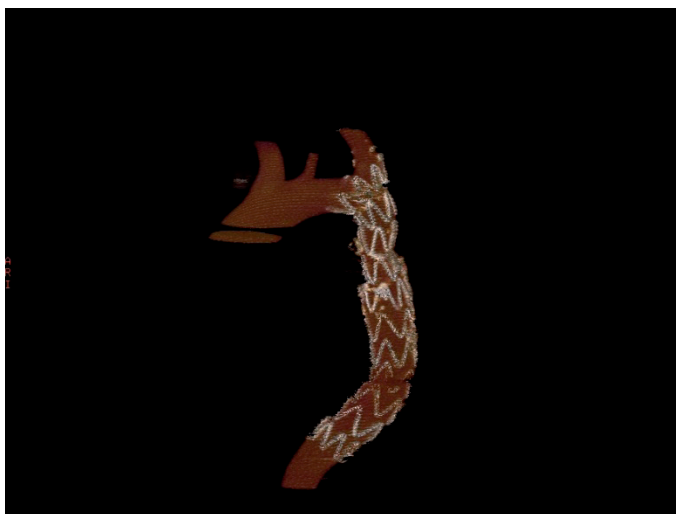
Терапевтичното поведение при пациенти с коарктация на аортата може да е кардиохирургично с прилагане на различни техники на отворена операция и ендоваскуларно – чрез балонна ангиопластика или стентирание. Дългосрочните постпроцедурни усложнения и при двата подхода включват персистираща артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, коронарна артериална болест, рекоарктация, аневризмално разширение на или около мястото на корекция. Аневризмата в зоната на коарктация е най-опасното усложнение, което носи риск от животозастрашаваща руптура. Честотата на постоперативните аортни аневризми възлиза на около 5-9%,

In the early postoperative recovery phase, the patient was in stable hemodynamics. At sixth post-procedural day the patient was discharged with improved general condition and optimized medical treatment.

A control CT aortography was performed on the first month after discharge to follow-up the endoleak and aneurysm dimensions. The imaging study revealed absence of endoleak and optimal position and function of the endoprosthesis with unreperfused and isolated aneurysm sac (Figure 4).

DISCUSSION

The treatment approaches for aortic coarctation may be open surgery with various techniques or endovascular through balloon angioplasty or stenting. Both treatments are characterized with long-term post-procedural cardiovascular complications including systemic hypertension, heart failure, coronary artery disease, re-coarctation, aortic aneurysm at or near to the correction site. Aneurysms in the region of coarctation is the most dangerous complication, which carries a risk of life-threatening rupture. The frequency of postoperative aortic aneurysm formation is between 5%



Фиг. 4. Контролна КТ аортография – реконструкция

Fig. 4. Control CT-aortography with reconstruction of the aorta

като при използване на Dacron-пач тя е много по-висока [9]. Формирането на постоперативна аневризма е свързано с унаследен дефект, който води до фрагментиране на еластичните влакна в медията на съда и намален брой гладкомускулни клетки. Това се свързва с нарушена архитектура на съдовата стена и с намалена резистентност към системното налягане, което от своя страна води до дилатация на аортата. По-често се наблюдават фузиформни аневризми, започващи от анастомозата между протезата и здрава аортна тъкан [11]. Руптурата на аневризма на десцендентната аорта е животозастрашаващо събитие с много висока смъртност. В някои случаи околната съединителна тъкан възпрепятства ексангвинацията и позволява образуването на тромбоза – формира се покрита руптура [4]. Острата руптура клинично се манифестира с триада от болка, пулсираща маса (при руптура по хода на абдоминалната аорта) и хипотония, докато покритата руптура може да има хроничен ход, изявяващ се единствено с болка в засегнатата област. Въпреки че лечението на коарктация на аортата в краткосрочен план в голям процент е успешно, всички тези пациенти имат необходимост от внимателно и стриктно дългосрочно проследяване с оглед значимостта и честотата на късните усложнения [12].

Основен метод за диагностика на аневризма и руптура на десцендентна аорта е КТ-аортографията. Последната разкрива нивото на

and 9% of the treated patients and is significantly more feasible after Dacron-patch plastic [9]. Formation of postoperative aneurysm is related to inherited defect, which leads to disruption of elastic fibers in tunica media of the blood vessel and decreased vascular smooth muscle cells density. This leads to impaired vessel wall architecture and reduced resistance to systemic pressure, which causes dilation of the aorta. Fusiform aortic aneurysm is more common at the site between prosthetic patch and normal aortic tissue [11]. Rupture of aneurysm of the descending aorta is life threatening event with high mortality rate. In some cases, the perivascular connective tissue prevents the exsanguinations and enables the coagulation processes to build up a parietal thrombosis – a covered rupture is formed [4]. Acute rupture is often presented with the triad of pain, pulsatile mass (in abdominal aortic rupture) and hypotension, whereas the covered rupture may have chronic appearance, manifesting only with pain in the affected area. Although coarctation treatment can be successful in short terms, a careful follow up evaluation is necessary, considering the frequency of long-term complications [12].

Method of choice for diagnosis of an aneurysm and rupture of the descending aorta is the CT aortography. The latter reveals the site of rupture, the

руптурата, големината на аневризмалния сак и наличието на пристенна тромбоза, както и анатомичните особености, важни за избора на терапевтична стратегия. Оперативното лечение с интерпозиция на протезен графт, въпреки че се смята за традиционен метод все още остава предизвикателство. Ендоваскуларният подход с имплантиране на стент-графт чрез трансфеморален достъп позволява ефективно лечение на покритата руптура на торакална аневризма без да се налага торакотомия, клампиране на аортата и кардиоплегия. Освен това, литературните данни показват и значително по-ниска 30-дневната смъртност при TEVAR (18,9%) спрямо тези, лекувани с отворена операция (33,3%), както и по-ниска честота на постоперативните белодробни усложнения, остра бъбречна недостатъчност и по-кратък болничен престой [13].

Усложненията, които най-често се наблюдават при този вид лечение са ендолиийковете, които се представят като реперфузия на аневризмалния сак, след имплантиране на стент-графта. Те са и най-честата причина за реинтервенции, които се налагат при 45% от случаите [3]. При нашия пациент е регистриран ендолиийк тип IV, който е един от най-рядко срещаните ликажи с честота около 0,3%, дължащ се на пропускливост на ендопротезата и най-често търпи обратно развитие [14], не налагащо реинтервенция, както се наблюдава и при конкретния клиничен случай.

Изборът на ендоваскуларно лечение при нашия пациент е съобразен с критичното състояние, с високия оперативен риск и с подходящата анатомия. TEVAR е свързан с по-кратък болничен престой, по-ниска ранна постоперативна смъртност и по-малка кръвозагуба, дължаща се на лечението, но изисква мултидисциплинарен опитен екип и добра логистика.

size of aneurysm sac and the presence of mural thrombosis, as well as anatomical features, which are crucial for the treatment selection. Although operative treatment with interposition of prosthetic graft is considered as a traditional method, it remains a challenge. Endovascular treatment with implantation of stent-graft through transfemoral access allows effective treatment of covered rupture of the thoracic aorta with no need of thoracotomy, aortic cross-clamping and cardioplegia. Furthermore medical reports prove that the 30-day mortality rate is significantly lower in TEVAR procedure (18.9%), compared to open surgery (33.3%), as well as lower rate of postoperative pulmonary complications, acute kidney injury and a shorter hospital stay [13].

Endoleaks are the most common complications with endovascular treatment, which are presented as reperfusion of the aneurysm sac after stent-graft implantation. They are the most frequent cause for reintervention reaching up to 45% of the cases [3]. An endoleak type IV was observed in our patient, which is rarely encountered with frequency of 0.3%. The latter is due to porosity of the stent-graft and most often resolves without any treatment [14], as it was in our patient.

The patients critical state, high operative risk and suitable anatomy were the reasons to select the endovascular approach. TEVAR is characterized by shorter hospital stay, lower postprocedural mortality rates and reduced blood loss. However, this approach requires an experienced multidisciplinary team and an excellent logistics.

БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Aortic-Diseases>
2. <https://emedicine.medscape.com/article/895502-overview>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5829733/#B001>

4. [https://www.jvascsurg.org/article/0741-5214\(87\)90235-7/pdf](https://www.jvascsurg.org/article/0741-5214(87)90235-7/pdf)
5. [https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(09\)02250-2/fulltext](https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(09)02250-2/fulltext)
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4710863/>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2922786/>
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1861012/>
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2287226/>
10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14878384/>
11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9152904/>
12. <https://evtoday.com/articles/2015-nov/aneurysmal-complications-of-coarctation>
13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20347700/>
14. <https://radiopaedia.org/articles/type-iv-endoleak-1?lang=us>

☰ *Адрес за кореспонденция:*
г-р Наталия Стефанова Дочева
МБАЛ „Сърце и мозък“
бул. „Стефан Стамболов“ № 73
8000 Бургас
тел.: 056 703 003
e-mail: natalia_do4eva@abv.bg

☰ *Contact Information:*
Dr. Nataliya Stefanova Docheva
„Heart and Brain“ Hospital
73, Stefan Stambolov Str.
BG – 8000 Burgas
tel: +359 56 703 003
e-mail: natalia_do4eva@abv.bg

ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ – КОГА ДА МИСЛИМ ЗА НЕЯ?

Д. Попова¹, Н. Дочева¹, С. Бошнаков¹, Я. Симова^{2,3,4}, Н. Димитров^{1,2,3}, Т. Веков^{3,4}

¹МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас, ²МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен
³Медицински университет – Плевен, ⁴Български кардиологичен институт

Резюме. Фамилната хиперхолестеролемиа (ФХ) е наследствено обусловено, най-често аутозомно-доминантно заболяване, характеризиращо се с високи нива на общия холестерол и по-специално на холестерола с ниска плътност (LDL), т.нар. „лош холестерол“, водещо го по-ранна изява на сърдечно-съдови заболявания (съдова атеросклероза, миокарден инфаркт) спрямо общата популация. Липсата на достатъчна информираност на медицинските специалисти води до забавяне в диагностицирането и лечението на това заболяване, което е прегностава за увеличената честота на сърдечно-съдовите усложнения при млади пациенти. В настоящия клиничен случай представяме мъж на 46-годишна възраст с известна исхемична болест на сърцето от години, постъпващ в Отделението по инвазивна кардиология на МБАЛ „Сърце и мозък“ за първи път по повод на пореден остър миокарден инфаркт (ОМИ) със ST-елевации, при който въпреки наличието на всички необходими критерии за фамилна хиперхолестеролемиа, такава диагноза не е поставена в продължение на 15 години.

Ключови думи: фамилна хиперхолестеролемиа, остър коронарен синдром, общ холестерол, LDL рецептори, LDL холестерол, сухожилни ксантоми

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA – WHEN SHOULD WE CONSIDER IT?

D. Popova¹, N. Docheva¹, S. Boshnakov¹, I. Simova^{2,3,4}, N. Dimitrov^{1,2,3}, T. Vekov^{3,4}

¹“Heart and Brain“ Hospital – Burgas, ²“Heart and Brain“ Hospital – Plevan
³Medical University – Plevan, ⁴Bulgarian Cardiac Institute

Abstract. Familial hypercholesterolemia (FH) is a hereditary condition, most often autosomal-dominant trait that is characterized by high levels of cholesterol, especially low-density lipids (LDL) that cause premature cardiovascular conditions (atherosclerosis, myocardial infarction) compared to healthy individuals. The lack of awareness among medical specialists leads to late diagnosis and treatment with cardiovascular complications mainly affecting young patients. In the current case report we present a 46-year old male with coronary artery disease diagnosed years ago, admitted to the Interventional cardiology department of Heart and Brain hospital due to a consecutive acute myocardial infarction with ST-elevations. Despite the presence of all of the required criteria, familial hypercholesterolemia was not diagnosed for 15 years.

Key words: familial hypercholesterolemia, acute coronary syndrome, cholesterol, LDL receptors, LDL-cholesterol, tendon xanthomas

ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечно-съдовите заболявания се явяват причина за смърт при 66% от всички смъртни случаи в страната ни, което се равнява на 71 000 смъртни случая годишно [1]. Сред тях най-голям дял заема коронарната болест, чиито основни рискови фактори са възраст, пол, артериална хипертония,

INTRODUCTION

Cardiovascular disease cause 66% of all deaths in Bulgaria, which is equal to 71,000 fatal cases per year [1]. Coronary artery disease has the greatest share with its risk factors like age, sex, arterial hypertension, diabetes, dyslipidemias, smoking, obesity and heredity.

захарен диабет, дислипидемия, тютюнопушене, затлъстяване и наследствена обремененост.

Фамилната хиперхолестеролемия (ФХ) е най-широко разпространеното генетично заболяване в света. Дължи се на генна мутация в основните екзони, кодиращи синтеза на важни протеини, участващи в структурата на LDL рецепторите (LDLR) ApoB, PCSK9 или LDL рецептор Apo1 (LDLRAP1). Това обуславя т.нар. *класическа форма на ФХ*, при която има доказана генна мутация. Проучвания при повече от 69 000 пациенти в Дания и Нидерландия обаче доказват, че въпреки наличието на изявена клинична картина (развита коронарна и/или мозъчносъдова болест), мутация не може да се докаже [1]. Ето защо генетичните дефекти, водещи до ФХ, се класифицират като класически и некласически – или такива, които все още не са описани. В последния случай говорим за *некласическа форма на ФХ*, при която не може да се установи конкретна мутация въпреки използването на съвременните диагностични методи. Тя се среща при 10 до 40% от случаите. Това обуславя генетичния полиморфизъм при това заболяване. Ето защо въвеждането в ежедневната клинична практика на генетично тестване не се препоръчва.

ФХ засяга приблизително 10 млн. души в световен мащаб [2]. Въпреки установения генетичен полиморфизъм се наблюдава идентична клинична изява, дължаща се основно на сърдечно-съдови, мозъчносъдови и периферносъдови усложнения. Пациентите се категоризират като хетерозиготи и хомозиготи в зависимост от генетичния вариант. Хетерозиготната форма се среща по-често 1:500 до 1:250 души в света и обикновено при нея съдовите усложнения се наблюдават след 30-годишна възраст за разлика от хомозиготната, която е изключително рядко срещана – 1:1 000 000. Клиничната изява при нея обикновено е в детска или юношеска възраст [3, 4, 5].

Съществуват 5 типа фамилна дислипидемия като фамилната хиперхолестеролемия се отнася към тип 2 [6]. Най-често срещаният вариант е мутация в рецепторите за LDL [7]. Холестеролът се синтезира в черния дроб с помощта на ензима хидроксиметил-глутарил коензим А редуктаза [8]. Нормално холестеролът с ниска плътност (LDL) циркулира в кръвта около 2 дни и половина, свърз-

Familial hypercholesterolemia (FH) is the most common genetic disorder in the world. It is caused by a mutation in the main exons that code the synthesis of important proteins that make up the LDL receptors (LDLR), ApoB, PCSK9 or LDL-receptor-Apo1(LDLRAP1). This is the etiology of the so called *classic type of FH* in which a genetic mutation can be observed. Studies with more than 69 000 patients in Denmark and Netherlands however showed that despite the presence of all clinical features (coronary/cerebral artery disease), a mutation cannot always be found [1]. That is why genetic defects that lead to FH are divided into classic and atypical (without known mutations). In the present case, the patient had *an atypical form of FH* since no mutation was diagnosed despite using modern diagnostic approaches. This type can be found in 10 to 40% of all cases and explains the genetic polymorphism of the disorder. Hence, the use of genetic testing in everyday practice is not recommended.

FH affects nearly 10 million people in the world [2]. Regardless of the genetic polymorphism the clinical features are the same – mainly cardiovascular, neurological and peripheral artery diseases. Patients are categorized as heterozygous or homozygous depending on their genetics. The heterozygous type is more frequent and affects 1:500 to 1:250 people in the world and vessel disorders develop around 30 years of age. In contrast the homozygous is type is very rare and affect 1:1,000,000 people and symptoms occur during childhood [3, 4, 5].

Five types of familial dyslipidemia exist and FH is part of type 2 familial dyslipidemia [6]. The most common cause is an LDL receptor mutation [7]. Cholesterol is synthesized in the liver by the hydroxy-methylglutaryl-CoA reductase enzyme [8]. Physiologically LDL circulates in blood for two days and a half before binding to the LDL receptors of the hepatocytes and thus being eliminated from

ва се LDL рецептори в чернодробните клетки, като по този начин се усвоява и се премахва от кръвообращението. При ФХ има намалено количество или липса на LDL рецептори, поради което LDL циркулира по-дълго и се отлага в стените на съдовете, като води до атеросклероза. При ФХ се засягат най-често коронарните съдове в ранна възраст спрямо общата популация, което от своя страна води до стенокардия или остър миокарден инфаркт. По литературни данни пациентите с дефинитивна или вероятна ФХ имат около 13 до 20 пъти по-висок риск от коронарна болест в сравнение с тези, които са с възможна такава според Dutch Lipid Clinical Network Criteria.

Към диагнозата ФХ може да ни насочат не само лабораторните данни за дислипидемия, но също и физикалното изследване, което открива при 20-40% от пациентите патогномичните за заболяването сухожилни ксантоми [9]. Могат да се открият още и ксантелазми или аркус корнеалис.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на 46-годишен мъж с известна исхемична болест на сърцето, постъпващ за пореден път в отделение по интервенционна кардиология. На 31-годишна възраст пациентът е преживял остър миокарден инфаркт (ОМИ) на предната стена на лявата камера, който е лекуван с фибринолиза и след установена двуклонова коронарна болест е проведена спасителна (rescue) перкутанна ангиопластика (PCI) с имплантация на два медикамент-излъчващи стента на LAD. Пет месеца по-късно е осъществена балонна дилатация на същата артерия по повод на инстенг рестеноза. На 38-годишна възраст е преживял втори ОМИ на долната стена на лявата камера, който е третиран с имплантация на стент на LCx. По време на процедурата е установена и инстенг оклузия на LAD, която впоследствие е третирана с имплантация на медикамент-излъчващ стент. На 41-годишна възраст пациентът се презентира с рецидив на стенокардната симптоматика, поради което е осъществена поредна коронарография, от която се установяват оклузирана LCx, нови сигнификантни стенози на LM/LAD, D1 и инстенг рестеноза на LAD. Стенозите на LM/LAD и D1 са третирани с имплантация на два медикамент-излъчващи стента, а инстенг оклузи-

the blood flow. In FH there is an insufficiency or a complete lack of LDL receptors which causes LDL to circulate longer and deposit inside the blood vessels leading to atherosclerosis. The first affected vessels in FH happen to be the coronary arteries which gives rise to angina pectoris and myocardial infarctions. According to literature data, patients with “probable/definitive” FH have 13 to 20 times greater risk of coronary artery disease compared to those with “possible” as categorized by the Dutch Lipid Clinical Network Criteria.

In diagnosing FH not only the clinical laboratory results should be taken into account but also the physical examination which can reveal tendon xanthomata in 20-45% [9]. Xanthelasma and arcus cornealis can also be found.

CLINICAL CASE

We present a 46-year old man diagnosed with coronary artery disease admitted to the department of Interventional cardiology. At 31 years of age the patient suffered from an acute myocardial infarction (AMI) affecting the anterior left ventricle (LV) wall which was treated with fibrinolysis and after being diagnosed with two vessel disease had a rescue percutaneous coronary intervention (PCI) and two drug eluting stents (DES) were inserted inside LAD. Five months later, a percutaneous balloon angioplasty was performed because of an in-stent restenosis. At 38 years of age, the patient suffered a second AMI – to the inferior LV wall and had a DES implanted to the LCx. During the procedure, a stent occlusion of the LAD was observed which was treated with the insertion of another stent. At 41 years, the patient had an angina pectoris episode and a new angiography was performed. It found an occlusion of the LCx and new hemodynamically significant stenoses in LM/LAD, D1

ята – с балонна дилатация. Месец по-късно е имплантиран стент и на RCA.

Поводът на последната хоспитализация е трети миокарден инфаркт със ST-елевации – т.е. реинфаркт в зоната на стар с локация долна стена на лявата камера.

Придружаващите заболявания включват артериална хипертония със задоволителен медикаментозен контрол на кръвното налягане и дислипидемия, за която приема розувастатин 20 mg, но с неоптимален ефект. Освен придружаващите заболявания, рисковите фактори за исхемична болест на сърцето включват още тютюнопушене и фамилна обремененост – бащата на пациента е с преживян ОМИ на 47-годишна възраст.

От физикалния статус се установяват тахикардия, тахипнея, изпотена кожа и множество сухожилни ксантоми по крайниците (фиг. 1).

От лабораторните изследвания е с данни за завишени маркери на миокардна некроза, повишена кръвна захар и дислипидемия с ниво на общ холестерол 3,54 mmol/l; LDL – 2,38 mmol/l (при таргетни стойности на LDL под 1,4 mmol/l).

От електрокардиограмата (ЕКГ) са регистрирани ST-елевации във: II, III, aVF отв. с реципрочни

and LAD in-stent restenosis. LM/LAD and D1 were treated by implanting two DES and the LCx occlusion was treated with a balloon angioplasty. A month later, a DES was implanted to the RCA.

During the last hospital admission, a third AMI was diagnosed – affecting the inferior LV wall.

Past medical history included appropriately controlled arterial hypertension and dyslipidemia treated with rosuvastatin 20 mg without reaching target cholesterol levels. Other risk factors included smoking and heredity – the patient's father had an AMI at 47-years of age.

The physical examination revealed tachycardia, tachypnea, diaphoresis and multiple tendon xanthomata located along the extremities (Fig. 1).

Lab results showed elevated myocardial necrosis markers, high blood glucose and dyslipidemia with a total cholesterol – 3.54 mmol/l, LDL – 2.38 mmol/l (with target values of LDL – less than 1.4 mmol/l).



Фиг. 1. Сухожилни ксантоми

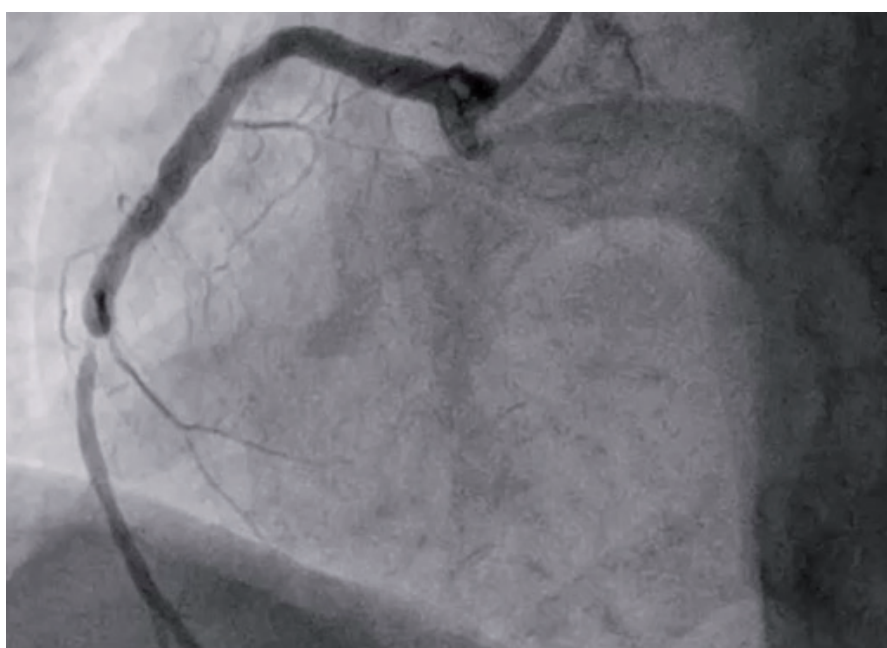
Fig. 1. Part of patient's tendon xanthomata

ST-депресии в I, aVL, V1-V6 отв. Ехокардиографията е с данни за междинна систолна левокамерна функция, оформена септоапикална аневризма, сегментни нарушения в кинетиката и лекостепенна митрална и трикуспидална регургитация.

Предприета е СКАГ по спешност с данни за субтотална оклузия на RCA (фиг. 2), която е решена с перкутанна ангиопластика с имплантация на медикамент-излъчващ стент. Визуализира се и хроничната оклузия на LCx.

The ECG revealed ST-elevations in leads II, III, aVF with reciprocal ST-depressions in leads I, aVL, V1-V6. Echocardiography demonstrated a mid-range ejection fraction, septoapical aneurysm, LV segment hypokinesis with mild mitral and tricuspid regurgitations.

An emergent coronary angiography was obtained that showed a subtotal RCA occlusion (Fig. 2) which was subsequently treated with PCI and the insertion of one DES. A chronic LCx occlusion was also observed.



Фиг. 2. Ангиографски данни за субтотална оклузия на RCA

Fig. 2. Angiographic image of the sub-total RCA occlusion

Изчислени са Dutch Lipid Clinics Network Criteria критерии с резултат 11 точки, което съответства на дефинитивна фамилна хиперхолестеролемия, поради което пациентът е насочен за стартиране на лечение с PCSK9 инхибитор.

След подробен разговор с пациента, става ясно, че е посещавал неколккратно лекари от различни специалности през последните няколко години – включително и кардиолози. Пролежавал е освен в кардиологично и в хирургично отделение, където са отстранявани ксантоми, но до последната хоспитализация не му е поставяна диагнозата фамилна хиперхолестеролемия, нито е променяна липидопонижаващата терапия, въпреки наличието на достатъчно критерии за диагностициране на заболяването.

The Dutch Lipid Clinics Network Criteria score was 11 point which corresponds to “definitive” familial hypercholesterolemia and a treatment with PCSK9 inhibitor was planned.

After carefully questioning the patient, he mentioned that he visited a variety of medical specialists in the last several years – including cardiologists. He was admitted not only in cardiology departments but also in a surgical department where he had xanthomas removed but it was not until the last hospital admission that he had the FH diagnosis made even though he has met the needed criteria previously.

Погодни клинични сценарии се срещат често и водят до забавяне на диагнозата, която обхваща не само отделни пациенти, но и техните родственници. Именно по тази причина, снемането на анамнеза трябва да се насочи не само върху заболяванията на конкретния пациент, но да включва и подробна фамилна анамнеза. Особено важни анамнестични данни, които да ни насочат към поставянето на диагнозата са наличието на исхемична болест на сърцето при мъже под 55- и жени под 45-50-годишна възраст, както и установен висок серумен холестерол при някои от техните родственници от първа линия. Дори изолираният факт, че пациент под 50-годишна възраст е преживял миокарден инфаркт трябва да буди подозрение и да ни насочи вниманието за изключване на диагнозата фамилна хиперхолестеролемия. Това се доказва и от Singh и сътр., които установяват, че 9% от пациентите с миокарден инфаркт под 50-годишна възраст имат вероятна/дефинитивна хиперхолестеролемия при изчисляване на Dutch Lipid Score [10]. Физикалното изследване трябва да включва и палпация за наличие на сухожилни ксантоми, както и оглед на ириса за аркус кореналис (при пациенти под 45-годишна възраст). Търсенето на последните две находки не отнема много време, а наличието им е сравнително специфично за фамилна хиперхолестеролемия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноза ФХ най-често се поставя въз основа на Dutch Lipid Clinical Network Criteria – препоръчвани в Ръководството на Европейското гружество на кардиолозите и Европейското гружество по атеросклероза – общи насоки, последно обновени през 2019 година [10]. Основава се на 5 основни критерия: фамилна анамнеза и клинична анамнеза за преждевременна проява на сърдечно-съдово заболяване; физикален преглед, при който могат да се открият характерните сухожилни ксантоми и корнеален аркус; лабораторни изследвания за изключване на вторични причини за хиперхолестеролемия; липиден профил; и генетичен анализ [1].

Въпреки това по литературни данни около 85% от пациентите с това заболяване не са били диагностицирани и не приемат липидопонижаваща терапия редовно.

Фамилната хиперхолестеролемия е силно подценявано заболяване, не само сред пациен-

Similar clinical cases are often and lead to late diagnosis which affects not only patients themselves but also their relatives. Thus, in addition to his current complains the patient's anamnesis should also be guided to the medical history of his relatives. Especially important data that direct the clinician are the presence of coronary artery disease at age less than 55 years for men and 45-50 years for women so as high cholesterol levels among relatives. Even the sole fact of a patient with an AMI before the age of 50 should raise suspicion and lead to further investigation for FH. This is supported by Singh et al. that found that 9% of patients with myocardial infarction under the age of 50 had probable/definitive hypercholesterolemia when the Dutch lipid score is calculated [10]. Physical examination should include palpation for tendon xanthomata and examining the eyes for arcus cornealis (in those with age less than 45-years). Actively searching for these two signs does not take much time but their presence is fairly specific for FH.

CONCLUSION

Diagnosing familial hypercholesterolemia is based on the Dutch Lipid Clinical Network Criteria – recommended by the European Cardiology Society and the European Atherosclerosis Society – whose guidelines were last renewed in 2019 [10]. It is based on 5 main criteria: family health history, anamnesis for premature cardiovascular disease, physical examination (focusing at tendon xanthomata and arcus cornealis), lab results to exclude secondary hypercholesterolemia, lipid profile and genetic testing [1].

According to literature data nearly 85% of patients with FH are not diagnosed with it and do not take lipid-lowering therapy.

Familial hypercholesterolemia is a strongly underestimated condition not only among patients but

тите, но и сред медиците. Причина за това се явява липсата на симптоматика, преди да е настъпило съдово увреждане, както и сравнително ниската информираност относно заболяването. Фактът, че в продължение на години пациентът е посещавал различни медицински специалисти, без да бъде разпозната характерната констелация на заболяването бугу притеснение.

Броят на пациентите с фамилна хиперхолестеролемиа в световен мащаб вероятно надминава 20 млн. души. С честота от 1:250 при хетерозиготната форма, практически всеки клиницист би трябвало да среща заболяването в ежедневната си практика. Именно по тази причина е уместно провеждането на кампании за образование не само на общото население, но и на лекарите за дислипидемии и фамилната хиперхолестеролемиа в частност.

also among the medical personnel worldwide. The reason is probably the lack of symptoms before the occurrence of cardiovascular disease and the insufficient awareness of the disease. The fact that for years this patient visited multiple medical specialists raises concern.

The number of patients with FH in the world is probably more than 20 million people. With 1:250 people affected with the heterozygous type, practically every clinician probably works with people that have the condition. Precisely because of this, expanding the knowledge of dyslipidemias and FH in particular among the general public and the medical community is needed.

БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES:

1. https://www.researchgate.net/publication/335524362_FAMILNA_HIPERHOLESTEROLEMIA_SPOSTAVKA_NA_KLINICNA_SPRAMO_GENETICNA_DIAGNOZA/link/5ea4455545851553faad5875/download
2. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7 (9): e016461. doi:10.1136/bmjopen-2017-016461. PMC 5588988. PMID 28864697.
3. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J. Clin. Invest*. 2003;111 (12): 1795-803. doi:10.1172/JCI18925. PMC 161432. PMID 12813012.
4. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003;362 (9385): 717-1. doi:10.1016/S0140-6736(03)14234-1. PMID 12957096. S2CID 208792416.
5. Pejic RN. Familial Hypercholesterolemia. *Ochsner J*. 2014;14 (4): 669-72. PMC 4295745. PMID 25598733.
6. Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1974;71 (3): 788-92. Bibcode:1974PNAS...71..788B. doi:10.1073/pnas.71.3.788. PMC 388099. PMID 4362634.
7. Repas TB, Tanner JR. Preventing early cardiovascular death in patients with familial hypercholesterolemia. *J Am Osteopath Assoc*. 2014;114 (2): 99-108. doi:10.7556/jaoa.2014.023. PMID 24481802.
8. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Published: August 31, 2019 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>

✉ *Адрес за кореспонденция:*
г-р Димитрина Попова
МБАЛ „Сърце и мозък“
бул. „Стефан Стамболов“ № 73
8000 Бургас
тел.: +359 56 703 003
e-mail: didi_0707@abv.bg

✉ *Contact Information:*
Dr. Dimitrina Popova
„Heart and Brain“ Hospital
73, Stefan Stambolov St.
BG – 8000 Burgas,
tel.: +359 56 703 003
e-mail: didi_0707@abv.bg

ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ

Приемат се за публикуване: оригинални статии, обзори, клинични случаи, реферати, рецензии, кратки научни съобщения (писма до редактора и др). Първите три жанра са обект на рецензиране (със стандартизираните формуляри), а останалите подлежат на експертна преценка от страна на редколегията.

Кореспондиращият автор посочва свои данни за контакт (електронен адрес, по желание – пощенски адрес и телефон) и декларира, че материалът не е публикуван досега, освен като резюме на съобщение, изнесено на научна проява, и не е предложен за публикация другаде. Авторите носят отговорност за съдържанието на публикациите. Представените материали и описанията в тях изследвания следва да съответстват на утвърдените **етични стандарти** относно провеждането на клинични и/или експериментални проучвания с хора (декларацията от Хелзинки) и опитни животни. Не трябва да се споменават пациенти с техните имена, инициали или да се предоставя снимков материал, на който те могат да бъдат разпознати. Съблюдава се стриктното спазване на авторското право – текстове с над 10% дословно повторение на чужда публикация се връщат за преработка.

Обем (приблизителен) на предлаганите публикации:

Вид публикация	Брой гуми в основния текст	Брой гуми в резюмето	Брой референци
Оригинална статия	2500-5000	200-300	30
Обзор	3000-6000	100-200	50
Клиничен случай	1000-3000	100-200	20
Кратко научно съобщение, реферат, рецензия	500-1000	–	10

Приемат се файлове на програма **MS Word**. Няма специфични изисквания за размер и вид на шрифта, разстояние между редовете, полета и друго оформление.

Всяка статия започва със **заглавие** (без съкращения), имена на авторите (без посочване на академични и други титли), тяхната месторабота, обозначена с цифров индекс, резюме в посочения обем, ключови гуми. Статията се подава и преведена на английски език, като английският превод е след българския текст в един общ файл. В **резюмето** на всяка оригинална статия се посочват: цел и обект на изследването, основни данни за методиката, резултати и изводи. Резюметата към другите видове статии включват кратка информация без обособена структура. **Ключовите гуми** за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични гуми или кратки словосъчетания, общоприети в конкретната област на познание.

Цитиранията на **библиографските източници** в текста се обозначават с цифри в квадратни скоби по реда на появата им. **Библиографията** се подрежда по реда на поява на източниците в текста. Изписването на всеки източник е на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин (Ванкувър стил):

– **Статии:** Автор(и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том (volume), номер на книжката (брой) в скоби, страници (от-до). *Пример: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– **Публикации от сборник:** Автор(и). Заглавие. В: (за латиница In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местопубликуване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– **Книги:** Автор(и). Заглавие. Местопубликуване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Шейтанов Й. Системни васкулити. С., Мед. и физк., 2019, 8-11.*

Ако авторите са до трима, се изписват фамилията, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише „и др.“ (за латиница – „et al.“). Настоятелно се препоръчва цитирането (познаването) и на български източници.

Материалите се изпращат през сайта: <https://cardiojournal.eu/index.php/journal>

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The following genre types are accepted for publishing: original articles, re-views, clinical case reports, reference papers, book reviews, short communication papers (letters to the editor, etc.). The first three genres are subject to peer review (with standardized forms), and the rest are submitted to expert evaluation on behalf of the editorship.

Corresponding author shows contact data (e-mail, optionally – postal address and telephone) and declares that the material has not been published previously, except in the form of an abstract for a scientific event, and has not been submitted to other journal. Authors assume the responsibility for the contents of their publications. Presented papers and the studies described in them should comply with the established **ethical standards** on performance of the clinical and/or experimental studies on human subjects (the Helsinki Declaration) and experimental animals. Patients must not be referred by names and initials, and images on which they can be identified must not be presented. Authors must warrant that they submit for publication their own studies and in case different author's data and/or text are used, these are specified by citations. Strict adherence to copyright issues is maintained – texts including more than 10% of literal replication of different publication are returned for reprocessing.

Volume (approximately) of submitted papers:

Type of publication	Word count in the main text	Word count in the abstract	Number of references
Original article	2500-5000	200-300	30
Review	3000-6000	100-200	50
Clinical case report	1000-3000	100-200	20
Short communication, reference paper, review	500-1000	–	10

MS Word files are acceptable. No specific requirements on the font size and type, spacing, margins and other formatting are defined.

An article starts with the title (without abbreviations), the names of authors (without academic or other titles), their workplaces designated by numeric indices, abstract, key words. **Title** of a scientific paper, irrespective of its genre determination, should attract the attention, be understandable, short, and exact – it represents the study object. A subtitle can be prepared for extended informativeness. The article also must be submitted translated into English, as the English translation is after the Bulgarian text (in a common file). **Abstract** contains the specific features of the study in a concise manner – aim/subject matter, methods used, main results and findings. It is distributed also through secondary informational titles (data bases), i.e. it should include the main elements of the scientific contribution. It should not contain either citation or illustrative material, or abbreviations, which can be precluded. **Key words** are used for topical categorization of a paper in data bases (and other secondary titles) and related search in inquiries. The objective of the author is to propose the most significant concepts of his work in a synthetic manner. Key words to any kind of publication range between 3 and 8; they can be single words or short word-groups, which are commonly accepted in the specific area of knowledge.

The list of literature references at the end of the work has to embrace only the publications virtually used and required to delineate the basis, on which the study is designed. Avoid presenting abundant references at the account of their up-to-dateness. Minimize self-citation. Citing (familiarity with) Bulgarian sources is strongly recommended, too.

Citation of bibliographic references within the text is designated by numbers in square brackets following the order of appearance. Bibliography is arranged following the order of appearance of the sources within the text. Each source is written in a new line, with an Arabic number. Sources are structured in the following manner:

– *Articles*: Author(s). The article title. Journal title (abbreviated under the Index Medicus), year, volume, number (issue) in round brackets, pages (from-to). *Example: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– *Papers from an edited book*: Author(s). Title. In: The edited book title. Edition number, editors. Place of publication (city), publishing house, year of publication, pages (from-to). *Example: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– *Books*. Author(s). Title. Place of publication (city), publishing house, year of publication, pages (from-to). *Example: Sheytanov Y. Systemic Vasculitis. Sofia, Medicina i Fizkultura, 2019, 8-11.*

In cases of not more than three authors, their surnames followed by their initials (without periods) are written. In cases of more than three authors, "et al." is written after the name of the third author. For translated books, also the original book language and the translator are written.

The materials have to be sent by site: <https://cardiojournal.eu/index.php/journal>