

## БЕЛОДРОБНА ТРОМБОЕМБОЛИЯ. ПРИЧИНИ И ПОВЕДЕНИЕ

Радослава Колева<sup>1</sup>, Лиляна Мирчева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>студент по медицина, Медицински университет  
“Проф. д-р Параскев Стоянов”, - Варна

<sup>2</sup>Първа клиника по кардиология, УМБАЛ „Св. Марина”- гр.Варна

## PULMONARY EMBOLISM. PREDISPOSING FACTORS AND MANAGEMENT

Radoslava Koleva<sup>1</sup>, Lilyana Mircheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student at Medical University “Prof. Dr. Paraskev Stoyanov”- Varna

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Medical University  
“Prof. Dr. Paraskev Stoyanov”- Varna

### РЕЗЮМЕ

Белодробната емболия (БТЕ) е сериозно и понякога животозастрашаващо състояние, което може да възникне във всяка една област на медицината. Трудна е за диагностициране и лесно може да се пропусне, което може да доведе до фатален край. В настоящия обзор са разгледани основните методи на диагностика на БТЕ, като е наблегнато на ранното скриниране и диагностициране на съмнителните болни. Обобщени са и основните алгоритми за поведение при наличие на БТЕ в зависимост от формата и тежестта на клиничната картина. Посочени са и основните профилактични мерки за превенция на това тежко заболяване.

**Ключови думи:** белодробна тромбоемболия, диагноза, терапевтични алгоритми

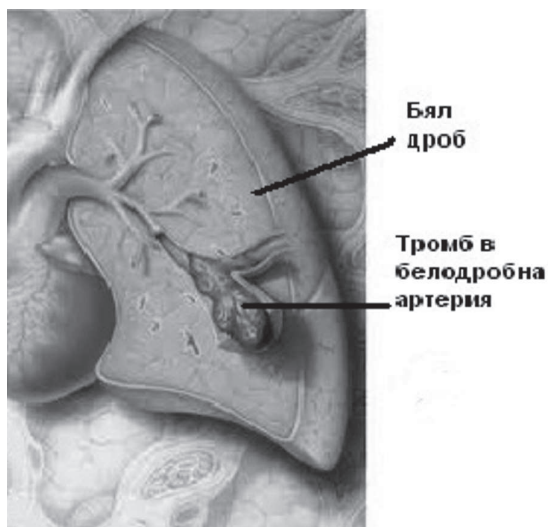
### ABSTRACT

Pulmonary thromboembolism (PTE) is serious and sometimes life-threatening condition which may happen in any medical specialty. It is difficult to diagnose and easily can be missed which may lead to fatal outcome. In this review, the main diagnostic methods to detect PTE are considered, with a stress on early screening and diagnosis of the suspected patients. The principal therapeutic algorithms for management of confirmed PTE are revealed depending on the form and severity of the clinical presentation. The basic preventive measures are pointed out to avert this serious disease.

**Keywords:** pulmonary thromboembolism, diagnosis, therapeutic algorithms

## ВЪВЕДЕНИЕ

Белодробната тромбоемболия представлява обобщено название на взаимно етиопатогенетично свързани етапи на единен болестен процес – тромбоза на периферна вена, емболизация и тромбоза на клон на белодробната артерия (БТЕ) (фиг. 1).



БТЕ е трудна за диагностициране и лесно може да бъде пропусната поради неспецифичната клинична картина. Ето защо ранната диагностика е жизнено необходима за своевременно започване на ефективната терапия. В 90% от случаите съмнението за БТЕ възниква при появата на клинични симптоми като диспнея, болки в гърдите или синкоп – поотделно или в съчетание. Само унифицирано поведение на лекарите при съмнение за БТЕ може да редуцира смъртността от това трудно за диагностициране заболяване (2).

### Рискови фактори за БТЕ

Белодробната тромбоемболия има мултифакторна патогенеза, резултат от комплексното взаимодействие на придобити и унаследени фактори, означавани генерично като рискови фактори. Към придобитите рискови фактори се причисляват:

- имобилизация или други причини за венозна стаза, варикозни вени, налична дълбока венозна тромбоза (ДВТ);
- голяма травма или операция в предходните 4 седмици;
- активен туморен процес, химиотерапия;
- нараняване на гръбначния мозък, парализа след преживян инсулт;
- намален сърдечен дебит (ЗСН), тютюнопушене, ХОББ;

- затлъстяване, напреднала възраст, >60 г., продължително пътуване;
- бременност, преждевременно раждане, следродилен период;
- прием на орални контрацептиви с високо съдържание на естрогени;
- хормонозаместителна терапия след менопауза;
- катетри или електроди в големите вени или дясно сърце;
- придобити тромботични нарушения като антифосфолипидни антители;
- хепарин-индуцирана тромбоцитопения, тромбоцитоза;
- състояния след спленектомия;
- присъствие на лупусен антикоагулант;
- миопролиферативни разстройства;
- възпалителни заболявания на дебелото черво, сепсис;
- нефротичен синдром;
- болест на Бюргер;
- тромбоемболична тромбоцитопения (ТТР), дисеминирана интравазална коагулация (DIC), пароксизмална нощна хемоглобинурия (PNH);
- кожна некроза от кумарини (2,6).

Напоследък вниманието е насочено върху генетичния риск за развитието на БТЕ и състоянието на свръхсърваемост (хиперкоагулбилност). В около 25-50% от случаите може да бъде установено генетично предразположение. Най-честите генетични аномалии, свързани със свръхсърваемост, включват: дефицит на анти-тромбин, протеин С, протеин S, фактор V Leiden (активирана протеин-С-резистентност), протромбин 20210А. Повечето от тях се унаследяват автозомно-доминантно (2). Повишени нива на плазмената концентрация на хомоцистеина (хиперхомоцистеинемия), високи нива на фактор VIII, IX, XI са също рискови фактори за венозен тромбоемболизъм (2). Индивиди, носещи повече от един унаследяем рисков фактор или един унаследяем и придобит рисков фактор, са с по-висок риск за венозни тромбози.

### Поведение при определени рискови фактори:

При липсата на рисков фактор – т.н. „идиопатичен“ или „първичен“ тромбоемболизъм, може да се подозира вродена аномалия. В около 40% от случаите това е мутация в гена, отговорен за синтеза на фактор V Leiden. Когато идиопатичната венозна тромбоемболия рецидивира, трябва да се подозира окултен карцином – в 17% от болните. БТЕ се класифицира по следния начин (табл. 2):

Табл.1. Поведение при БТЕ според рисковите фактори (2)

Преходни (обратими) рискови фактори: операции, травми и др.	Присъстващи (необратими) рискови фактори: метастатичен карцином, АФС, нефротичен синдром и др.	Рецидивиращи; идиопатични; на необичайно място; в млада възраст тромбози; положителна фамилна анамнеза ↓
↓	↓	Изследване за вродена или придобита тромбофилия ↓
· 3 мес. антикоагулантно лечение · тромбoproфилактика във високи рискови периоди	Продължително антикоагулантно лечение	· 6 мес. антикоагулантно лечение или по-продължително в зависимост от тромбозния риск · тромбoproфилактика във високи рискови периоди

Табл.2. Класификация на БТЕ (2)

Според степента на запушване на БА	
Масивен	Оклузия > 50%, клиничен шок и хипотония (САН <90мм или спад с 40 мм за повече от 15 мин.)
Немасивен	Оклузия <50%, без промяна на АН, предимно с респираторни симптоми
Субмасивен	Подгрупа на немасивен с ЕхоКГ, признаци на остро обременяване на ДК
По протичане	
Остър Хроничен БТЕ С белодробен инфаркт (до 15% от случаите на БТЕ) Без белодробен инфаркт	

БТЕ може да настъпи като единично събитие или под формата на последователни епизоди. Налице е и значителен риск от рецидивиращ БТЕ, особено през първите 4-6 седмици. Този риск е значително повишен при отсъствието на антикоагулантна терапия (1).

#### Диагностично поведение

Въвеждането на метода „оценка на клиничната вероятност“ (1,2) подобрява клиничната оценка на пациента и позволява по-добра диагноза. Основното изискване на метода е наличието на клинични белези, съпоставими с тези на БТЕ: задух и/или тахипнея, със или без плевритен тип гръдна болка и/или хемоптоие, както и на два други феномена:

(а) липса на друго състояние, което би могло да обясни появата на оплакванията и симптомите;

(б) наличие на рискови фактори.

Когато твърдение (а) и (б) са изпълнени, вероятността за наличие на БТЕ е висока. В случай че само едно от условията е вярно, вероятността е

междинна, а ако нито едно от условията не е изпълнено, вероятността е ниска.

За по-лесното диагностициране на заболяването е приета последователност от стъпки, които изключват или потвърждават диагнозата БТЕ при съмнение за такава (1,2):

### I НИВО

#### 1. Клинично подозрение за БТЕ

1.А. Клинични симптоми: Немотивиран задух; внезапна гръдна болка (плеврална); тахикардия; синкоп; кашлица; кръвохрак; рискови фактори.

1.Б. Признаци: Тахипнея  $\geq 20$ /мин, тахикардия  $> 100$ /мин, признаци на ДВТ (или друг рисков фактор), фебрилитет  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ; цианоза.

#### 2. Задължителни изследвания

2.А. Електрокардиография (ЕКГ).

2.Б. Рентгенова графия на бял дроб .

**Въз основа на данните от I ниво се определя клиничната вероятност за БТЕ – висока, междинна, ниска.**

### II НИВО

1. Ехокардиография (ЕхоКГ) – изключва други заболявания и доказва деснокамерно обременяване (при възможност още на I ниво).

2. Д-димер:

- под 500 ng/ml и ниска вероятност от I ниво - търси друга диагноза;
- над 500 ng/ml – продължава диагностично уточняване за БТЕ.

3. Кръвногазов анализ (КГА) - допълва диагностичната констелация.

4. Доплер ултрасонография на долни крайници- без ДВТ / с ДВТ.

**Отрицателен резултат – премини в III ниво; положителен резултат = висока вероятност.**

### III НИВО

#### Директни доказателствени тестове

1. Сцинтиграфия – висока вероятност от сцинтиграфията или:
2. Компютърна томография с контраст /СКТ/ или:
3. Пулмоангиография

#### Диагностични методи и тяхното разчитане

За правилната диагноза е необходимо да се познават характерните признаци, които се откриват чрез диагностичните методи, използвани при БТЕ.

- Изследване на D-димер: директен маркер за фибринолитична активност и индиректен маркер за тромбообразуване.
- Конвенционална рентгенография: Ателектаза или инфилтрат; Плеврален излив /необясним/; Засенчване с основа към плеврата; Повдигната диафрагма; Понижен белодробен съдов рисунок; Ампутиране на хилусна артерия
- ЕКГ при остър масивен БТЕ: Деснокамерно обременяване; S1Q3T3 синдром; инверсия на Т-вълните V1-V3 отвеждания, ДББ, P-pulmonale/, синусова тахикардия, предсърдна аритмия

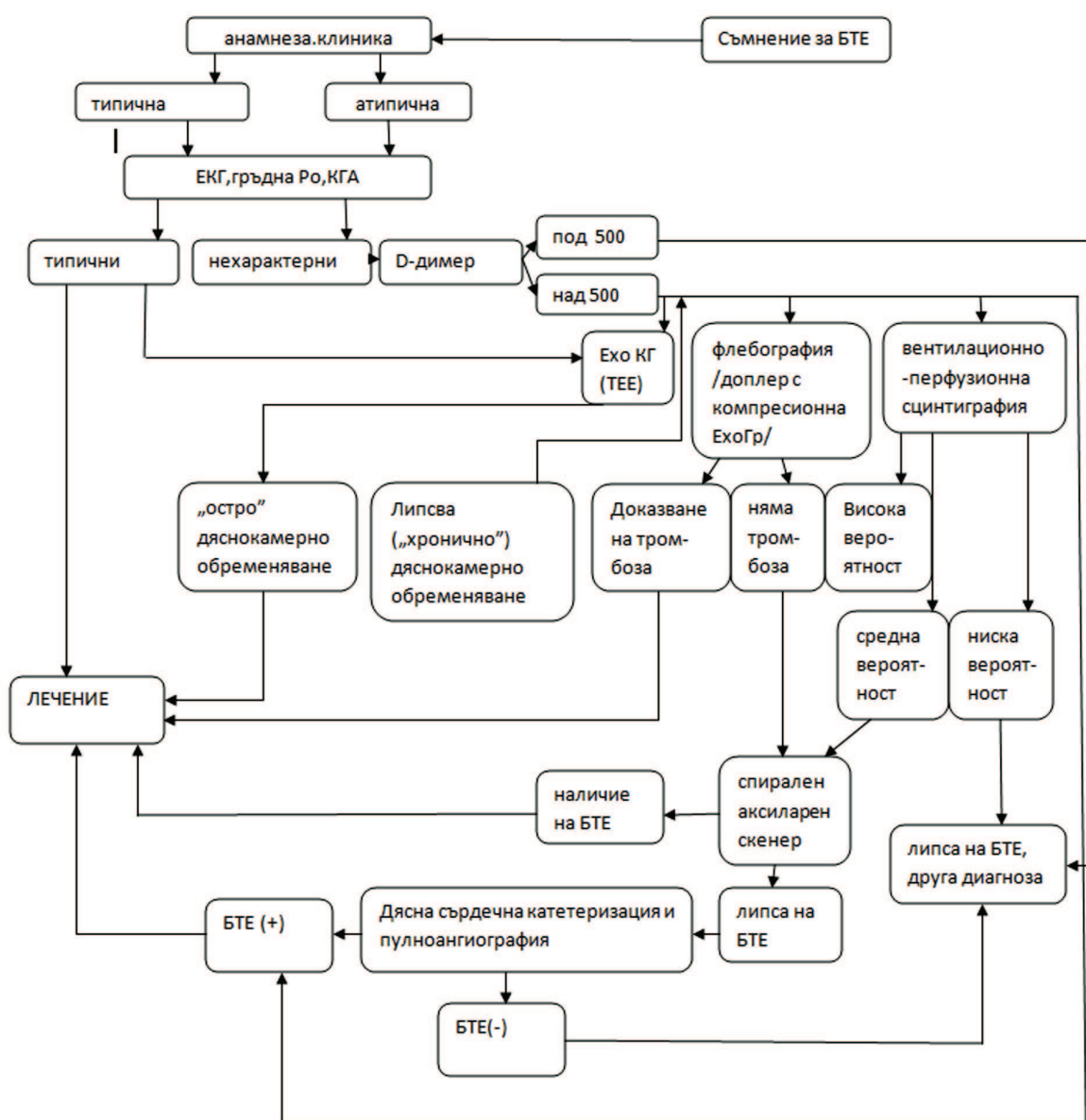


Схема 1. Схема за поведение при съмнение за БТЕ

Табл. 3. Модел за вероятността за БТЕ на Well's (6)

Симптоми и белези на ДВТ	3.0
Липса на по-вероятна алтернативна диагноза	3.0
Сърдечна честота >100/мин	1.5
Имобилизация или хирургия в предшестващите 4 седмици	1.5
Анамнеза за ДВТ в миналото	1.5
Кръвохрак	1.0
Неоплазия (на лечение, лекувана в последните 6 мес. или палиативна)	1.0
НИСКА 0-1                      МЕЖДИННА 2-6                      ВИСОКА >7	

- Ехокардиография при остър БТЕ: повишено систолно налягане в белодробната артерия; дилатирана долна празна вена с намален инспираторен колапс <40%; деснокамерна дисфункция.

трастното изследване. Дигиталната субтракционна ангиография (ДСА) има място в диагнозата на БТЕ. Тя може адекватно да изобрази и отхвърли белодробни емболи. До този момент науката не разполага със 100%

Табл. 4. Geneva модел за вероятността за БТЕ (6)

Рискови фактори		Физикални находки	
Възраст > 65г.	1.0	Сърд. честота	
Предшестваща БТЕ или ДВТ	3.0	75-94	3.0
Настояща хирург. интервенция или ф-ра на долен крайник	2.0	>95	5.0
Активно малигнено заболяване	2.0	Болка при палпация на долен крайник	4.0
Симптоми		<b>Клинична вероятност</b>	
Едностранны болка в долни крайници	3.0	ниска	0-3
Кръвохрак	2.0	междинна	4-10
		висока	>11

- Доплерова сонография, флебография, цветно кодирано дуплекс скениране: ДВТ (най-често е асимптоматична) се наблюдава при над 70% от пациентите с доказана симптомна БТЕ.
- Белодробна сцинтиграфия - перфузионна, вентилационна.

В случаите на оклузия на разклонения на белодробната артерия, капилярната част от периферно лежащото съдово русло няма да получи такива частици, което ще доведе до „студена“ зона на съответните образи.

- Спирална компютърна томография: промени в белодробната артерия; промени в сърцето; промени в паренхима на белия дроб;
- Магнитно резонансната томография - в редки случаи.
- Конвенционална пулмо-ангиография: тя е „златен стандарт“, с който се сравняват всички останали образни изследвания при БТЕ, но е инвазивна процедура и е с повишен риск от интервенцията и от кон-

диагностично достоверен метод за БТЕ (2). Затова е най-правилно да се следва последователността от потвърждаващи или отхвърлящи диагнозата методи (схема 1):

Подходящ за диагностично уточняване и скриниране на болните е и клиничният модел за категоризиране на вероятността за БТЕ на Well's .

Използва се и ревизирият Geneva модел от 2006 г.

#### Терапевтично поведение

Смъртността сред нелекуваните пациенти от БТЕ е около 30%. Назначаването на адекватно лечение колкото е възможно по-рано в случая е от решаващо значение за прогнозата на заболяването. Нужно е :

#### 1. Поддържане на хемодинамиката и дишането

Острата циркулаторна недостатъчност е водеща причина за смъртта на пациентите с остра масивна БТЕ. Голяма част от смъртните случаи възникват в рамките на часове след проявата на симптомите (2,6). Прилагат се:

- Добутамин и допамин - могат да се използват при пациенти с БТЕ с нисък сърдечен индекс и нормално кръвно налягане. Дози: Dobutamin - 2,5-10 µg/kg/min, Dopamin - 5-30 µg/kg/min.
- Вазопресивни медикаменти могат да се използват при хипотензивните пациенти с БТЕ, напр. Norepinephrine - 2-4 µg/min.
- Мониторирана кислородна терапия - 4-8 L/min.
- Ползата от вливане на течности е противоречива и количеството не трябва да надхвърля 500 ml/ 500 ml Dextran – инфузия.
- Инхалаторни вазодилататори (за повишеното пулмонално налягане).

## 2. Лечение с хепарини и тромболитици (3,4).

**Лечение на масивната форма на БТЕ.** Масивната форма на БТЕ е показание за фибринолитична терапия. Спорно показание е субмасивният БТЕ. Тромболитичната терапия може да се приложи до 14 ден от началото на оплакванията. Прилага се болусна доза **5000-10000IU** нефракциониран хепарин (**НФХ**), последвана от непрекъснатата i.v. инфузия, не по-ниска от **1250IU/h за 5-7 дни**. 80 U/kg болус начално, последвани от 18 U/kg/ч. Контролира се aPTT (увеличаване 1,5-2,5 пъти).

### 2.1. Тромболиза

Тромболитичната терапия (предшествана в повечето случаи от болусна доза НФХ 5000-10000 IU) води до по-бързо намаляване на белодробната съдова обструкция в сравнение със самостоятелния ефект на хепарина.

За абсолютни противопоказания за фибринолиза при БТЕ са утвърдени активно кървене от вътрешните органи, мозъчно-съдова хеморагия, увреда на ЦНС или Тu, скорошна травма, операция, нараняване на главата.

Поведението при съмнение за БТЕ и потвърдена БТЕ е различно (табл. 5).

Табл. 5. Алгоритъм на поведение при съмнение за БТЕ (sixth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy)

Забеляване	Алгоритъм
Съмнение за белодробен тромбоемболизъм	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Назначи: АРТТ, Thr., ПКК</li> <li>2. Провери за контраиндикации за хепарин</li> <li>3. Назначи образно изследване</li> <li>4. Започни: НФХ 5 000 IU/I.v. или НМХ</li> </ol>
Потвърден белодробен тромбоемболизъм	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Започни: НМХ (надропарин 86 IU/kg s.c. два пъти дневно за 10 дни)</li> <li>2. Започни индиректен антикоагулант от ден 1, като адаптираш дозата според INR</li> <li>3. Провери Thr. брой между ден 3 и 5-ти</li> <li>4. Спри терапията с НМХ след 5 ден при достигане на INR &gt; 2.0</li> <li>5. Продължи с инд. антикоагулант до достигане на целево INR – 2.5 (в рамки 2.0-3.0)</li> </ol>

Основни фибринолитици на настоящия етап са rtPA – Alteplase (Actilyse) – i.v. 10mg/2min + 90mg/2h и Reteplase (Rapilysin) – 2x10U i.v. през 30min.

Tenecteplase (TNK – tPA, Metalyse) fl. 40 и 50 mg е най-новият фибринолитичен препарат, използващ се за лечение и на масивна форма на БТЕ, сравнително лесен за използване, но по-скъп (табл. 6).

Табл. 6. Дози на Tenecteplase според телесното тегло

Телесно тегло (kg)	Tenecteplase (mg)
<60	30
>60 до <70	35
>70 до <80	40
>80 до <90	45

**2.2. Лечение на немасивната форма на БТЕ (2,6)** - започва се с болус 5000-10 000 IU НФХ, последван от поне 1250 IU/h НФХ в постоянна венозна инфузия за 5-7 дни или след болусната доза НФХ се започва НМХ. Терапевтични дозировки на нискомолекулярни хепарини, използвани при БТЕ:

- Nadroparin (Fraxiparin) - 2 x 0,1 ml/10 кг подкожно, 5-8 дни;
- Fraxiparin Forte – веднъж дневно x 0,1ml/10 кг, 5-8 дни;
- Enoxaparin (Clexan) - 2 x 1 mg/kg подкожно, 5-7 дни;
- Dalteparin (Fragmin) - веднъж дневно x 200 UI/ кг;
- Fondaparinux – веднъж дневно по 5 mg при пациенти до 50 kg , 7,5 mg – 50-100 kg; 10 mg - >100 kg.

**3. Пероралната антикоагулантна терапия** трябва да започне колкото е възможно по-рано, още първите 72 часа. Препоръките са за начална доза от 3mg Acenocumarol (Sintrom) дневно. Изключването на директния антикоагулант се из-

вършва при постигане на INR 2-3 в 2 последователни дни. INR се поддържа 3-3,5 при рецидивиращ БТЕ. Продължителността на лечение с Vit K антагонисти е, както следва: 3 месеца - при реверзибелен рисков фактор; поне 6 месеца – идиопатичен БТЕ; постоянно – рецидивиращ БТЕ, персистиращи рискови фактори. (3) През последните години навлизат и нови орални антикоагуланти (НОАК), които имат индикации за лечение на БТЕ, напр. Rivaroxaban 2 x 15 mg за 2-3 седм., след което по 20 mg веднъж дневно поне за 1 год. При приложение на НОАК не се налага приложение на хепарини.

#### 4. Хирургична емболектомия

На хирургична емболектомия подлежат пациенти с масивен БТЕ, противопоказани за тромболитично лечение или пациенти с неефективна фибринолиза (без фиксирана пулмонална хипертония). Перкутанната катетърна емболектомия и механично фрагментиране на големи емболи с помощта на дясна сърдечна катетеризация е алтернатива за пациенти, при които не се налага кардиопулмонална ресусцитация. Тези методи са трудни и клиничното им приложение е ограничено у нас.

#### 5. Венозни филтри

Филтрите на долна празна вена (ДПВ) са показани за профилактика на БТЕ или при наличие на абсолютни противопоказания за антикоагулантно лечение, или при болни с рецидиви на ДВТ въпреки адекватната антикоагулантна терапия. Постоянните венозни филтри могат да предпазят доживотно от инциденти на БТЕ (6). При поставен кава-филтър е препоръчителна антикоагулантна терапия с прицелни стойности на INR 2,0 – 3,0 с оглед профилактика на рецидивите на ДВТ.

Обобщено (табл. 7 и табл. 8):

#### ПРОФИЛАКТИКА

На профилактика подлежат пациенти с различни рискови фактори особено при съчетание на повече от един такъв. Пациентите, подлежащи на хирургична операция, се подразделят на следните рискови групи (табл. 9).

В повечето случаи се предпочита първичната профилактика. Тя е много по-икономична и ефективна в сравнение с лечението на усложненията, когато те настъпват. Вторичната се запазва за пациентите, при които първичната е кон-

Табл. 7. Обобщено медикаментозно лечение при масивна и немасивна БТЕ

Масивна БТЕ: ↓	Немасивна БТЕ: ↓
Хепарин 5000-10000 IU bolus ↓	Хепарин 5000-10000 IU bolus ↓
Фибринолиза ↓	Хепарин – 1250 IU/час – постоянна венозна инфузия или НМХ – 5-7 дни Sintrom – заедно с хепарина, като дозата се определя според INR
Хепарин – 1250 IU/час – постоянна венозна инфузия или НМХ – 5-7 дни Sintrom – заедно с хепарина, като дозата се определя според INR	

Табл. 8. Начално, продължително и удължено лечение на БТЕ (5)

Начално лечение	Продължително лечение	Удължено лечение
НФХ НМХ Fondaparinux Фибринолиза Перкутанна механична емболектомия Операция ИА	ИА INR - 2.0-3.0	ИА INR - 2.0-3.0 или 1.5-1.9
>/= 5 дни		
	>/= 3 месеца	
		неопределено

Табл. 9. Рискови групи за БТЕ (2)

Степен на риск	Характеристика	Поведение
Нисък риск	<40 години, без РФ, изискват обща анестезия за не повече от 30 минути и подлежат на малка абдоминална или коракална операция. Без профилактика техният риск за развитие на проксимална венозна тромбоза е 1,0%, а на фатална БТЕ < 0,01%.	Без профилактика
Среден риск	>40 години, нуждаят се от обща анестезия за повече от 30 минути и имат един или повече от изброените РФ. Без профилактика техният риск за проксимална венозна тромбоза е 2-10%, а за фатална БТЕ - 0,1-0,7%.	Дозиран спрямо килограмите НМХ
Висок риск	>40 години, подлежат на операция за малигнено заболяване или ортопедична процедура на долен крайник, продължаваща повече от 30 минути, както и тези, които имат инхибиторен дефицит или други РФ. Рискът от проксимална венозна тромбоза е 10-20%, а за фатална емболия - 1,0-5,0%.	Дозиран спрямо килограмите НМХ

траиндицирана или неефективна. Профилактичните мерки включват:

1. Ниски дози хепарин - субкутанно хепарин в доза 5000 Е 2 ч. преди операция и след това на 8 или 12 ч.
2. Дозиран спрямо килограмите на пациента НМХ – сравнително нова група медикаменти; има няколко съществени предимства.
3. Перорални антикоагуланти (INR 2.0-3.0) – предоперативно, по време на операцията или постоперативно; бавно настъпващ ефект.
4. Пневматична компресия на долен крайник - предотвратяват венозните тромбози чрез повишаване кръвообращението на дълбоките вени на краката.

Хепаринът и ИА се препоръчват за пациентите, прекарвали миокарден инфаркт. При болни с конгестивна СН или белодробна инфекция се препоръчват ниски дози хепарин или НМХ. Пациентите с исхемичен мозъчен инсулт и парализа трябва да се профилактират с НМХ. Бременността повишава риска от емболия 6-8 пъти, въпреки че абсолютният риск остава нисък и не заслужава профилактика. При бременни с история за прекарана емболия в миналото или с тромбофилия, обаче, се препоръчва продължителна профилактика. При пациенти с неоплазии е налице хиперкоагулация, но и повишен риск от кръвене при прилагане на НФХ или ИА. В тези случаи най-удачни са НМХ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БТЕ е потенциално опасно, но трудно за диагностициране заболяване. То може да се развие във всяка една клинична специалност. Ето защо познаването на рисковите фактори, клиничното протичане и диагностичния алгоритъм от всеки практикуващ лекар е важно условие за започва-

не на своевременно терапевтично въздействие. Профилактиката на белодробния тромбоемболизъм е много по-ефективна по отношение смъртността и заболяемостта отколкото лечението на самото заболяване.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Златев, А. Клинико-диагностични проблеми при БТЕ. София, 1996.
2. Кисьова, Кр., Алексиев, Н., Янкова, Зл. и др. Диагноза и лечение на белодробен тромбоемболизъм. Консенсус на българската работна група. София, 2005.
3. Паскалева, И. Указание за орална антикоагулантна терапия. Наука кардиология, 1, 2000, № 4, с. 44-48.
4. Цонев, А., Ненкова, Ст., Димитрова, В. и др. Сърце - бял дроб. 2005.
5. Agnelli G, Becattini C. Acute Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 2010;363(3):266-74.
6. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008;29(18):2276-315.

### Адрес за кореспонденция:

Лиляна Мирчева  
 Първа клиника по кардиология,  
 УМБАЛ „Св. Марина“  
 гр. Варна, ул. „Христо Смирненски“ 1  
 e-mail: lgmircheva@abv