

ВЪЗРАСТТА КАТО ФАКТОР В
ХИРУРГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА
ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ
СТР. 20

ХРОНИЧНАТА ВЕНОЗНА
НЕДОСТАТЪЧНОСТ И
ПОСТФЛЕБИТЕН СИНДРОМ
СТР. 50

ВИТАМИН Д ДЕФИЦИТНИ
СЪСТОЯНИЯ. РАЗПОСТРАНЕНИЕ
НА ДЕФИЦИТА НА ВИТАМИН D
СТР. 76

MEDICAL

Magazine

СПЕЦИАЛИЗИРАНО ИЗДАНИЕ ЗА ЛЕКАРИ

БРОЙ 75 / 04.2020

КАРДИОЛОГИЯ

**ОФТАЛМОЛОГИЯ
СЪДОВА ХИРУРГИЯ
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ
ПУЛМОЛОГИЯ**

*Лечение на артериалната хипертония
и сърдечната недостатъчност в
контекста на COVID-19 пандемия*

Bisogamma®

Кардиоселективен β_1 -блокер

ЗА УСПЕШНА
 β_1 БЛОКАДА



Първият бизопролол регистриран в България!*

Реимбурсен код: CF 458 - 5 mg x 30

Реимбурсен код: CF 459 - 5 mg x 50

Реимбурсен код: CF 460 - 10 mg x 30

Реимбурсен код: CF 461 - 10 mg x 50

За пълна информация: **Wörwag Pharma GmbH & Co.KG;**

1612 София, ж.к. "Хиподрума" ул. "Софийски герой" № 1 БЦ „Прима“, ет.12

тел.: 02/ 462 71 58; факс: 02/ 962 25 10

По лекарско предписание!

Бизогамма 5 mg - КХП към Рег.№ 20020882, одобрена на 16.09.2014 г.; Бизогамма 10 mg - КХП към Рег.№ 20020883, одобрена на 16.09.2014 г.

*Bisogamma® 5 mg. Регистрационен № 20020882/08,11,2002; Bisogamma® 10 mg. Регистрационен № 20020883/08,11,2002



Изпълнителен директор Кристиан Лечев
Главен редактор Проф. д-р Георги Христов
Отговорен редактор Нели Христова 0894 39 99 50

Редакционна колегия

Проф. д-р Анастас Баталов	Доц. д-р Ирена Велчева
Проф. д-р Диана Попова	Доц. д-р Мария Атанасова
Проф. д-р Дилияна Вичева	Доц. д-р Мери Ганчева
Проф. д-р Жени Милева	Доц. д-р Пламен Павлов
Проф. д-р Иван Стайков	Доц. д-р Стоянка Динева
Проф. д-р Лъчезар Трайков	Доц. д-р Цветелина Михайлова
Проф. д-р Милена Станева	Доц. д-р Христина Вединова
Проф. д-р Пенка Илиева	Д-р Александър Алексиев
Проф. д-р Петър Петров	Д-р Александър Носиков
Проф. д-р Соня Марина	Д-р Анелия Гоцева
Проф. д-р Цветомир Димитров	Д-р Валентин Вълчев
Проф. д-р Цеца Дойчинова	Д-р Диана Димитрова
Доц. д-р Асен Куцаров	Д-р Екатерина Куртева
Доц. д-р Борис Тилов	Д-р Иво Димитров
Доц. д-р Ваня Юркова	Д-р Ина Генева
Доц. д-р Велина Гергелчева	Д-р Петко Карагьозов
Доц. д-р Гриша Матеев	Д-р Радислав Наков
Доц. д-р Десислава Тодорова	Д-р Тодор Попов
Доц. д-р Иван Цинликов	Д-р Цветелина Тотомирова

Реклама Петя Дулева
adv@medmag.bg

Разпространение 0894 399 948
Предпечат и дизайн Ивомир Коларов

Коректор Даниела Петрова
Фотограф Милена Тошева
Печат Мартин Минев
Спектър



БРОЙ 75
 АПРИЛ 2020
 ISSN: 1314-9709

Адрес на редакцията: София 1407, п. к. 177, телефон: 02) 868 82 95.
 Списание **Medical Magazine** е запазена марка на фирма „Ел Креатив“ ООД.
 Никаква част от това издание не може да бъде възпроизведена и/или публикувана без изричното писмено съгласие на издателя.
e-mail: office@medmag.bg

Списанието се обработва в БД „Българска медицинска литература“

Мненията и изявленията, изложени в материалите, принадлежат на авторите на съответните публикации и не са задължително споделяни от редакционния екип и издателите на списанието. Редакцията на списанието не се обвързва с рекламираните в него продукти, както и не дава гаранция за достоверността на информацията, изложена в съответните реклами, като не носи отговорност по предявени по този повод искания. „Ел Креатив“ ООД е собственост на Кристиан Лечев и Петя Лечева.

Изисквания за авторите, желаещи да публикуват в сп. MEDICAL Magazine

1. Оригиначните авторски статии да са оформени по следния начин: под заглавието се изписват имената на автора или авторския колектив с инициали за първо име и пълното фамилно име, с пореден брой цифри. Статиите да имат обем до 8 страници, включващи таблиците и илюстрациите, литературните източници и резюметата.
2. Обзорите трябва да имат обем до 8 страници и литературни източници до 20 заглавия.
3. Казуистика - клинични случаи трябва да имат обем до 4 страници, без резюме, литературни източници до 10 заглавия.
4. Резюметата да съдържат текст на български език - до 200-250 думи и до 6 ключови думи, подредени по азбучен ред.
5. Онагледеният материал - таблици, фигури и диаграми да се упоменава в скоби, непосредствено след параграфа, за който се отнася. Снимковият материал трябва да се представи в оригинал, не по-голям от формат А4 или като файлове с разширение .tif или .jpg, с не по-малка разделителна способност от 150 dpi.
- Списанието не носи отговорност за автентичността на онагледения материал.
6. В края на статията могат да се изказват благодарности към съвета, разгледал и подпомогнал оформянето на статията, към научния ръководител, сътрудници, лаборатории и др.
7. Книгописът се дава на отделна страница.
8. След книгописа се посочва адресът за кореспонденция - на български език. Той трябва да включва пълния пощенски адрес и по възможност телефон за контакт на отговорния автор.

Редакционната колегия си запазва правото:

- да публикува само материали, които счита за подходящи.
- да публикува мнения, становища и въпроси към публикуваните материали.

Материалите се рецензират от членовете на редколегията и Редакционния съвет, а при необходимост и от поканени рецензенти.

Всички материали се изпращат на адрес:
 office@medmag.bg или
 сп. Medical Magazine, 1164 София,
 ул. „Плачковица“ 11

Уточнение

В брой 74 / 03 2020 г., стр. 9, е допусната техническа грешка - некоректно отпечатване на рекламна визия с рекламен номер BG.NEXT.19.09.05 на продукт FOSTER, за което редакцията поема изцяло отговорността за създалата се ситуация. Коректната визия е отпечатана в настоящия брой - 75 / 04 2020 г., на стр. 19.

ММ СЪДЪРЖАНИЕ

КАРДИОЛОГИЯ

04 ЛЕЧЕНИЕ НА АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ И СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ В КОНТЕКСТА НА COVID-19 ПАНДЕМИЯ

А. Носиков

10 СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ЖЕНИ СЛЕД ХИПЕРТЕНЗИВНИ СЪСТОЯНИЯ НА БРЕМЕННОСТТА

А. Николов, Н. Поповски

14 ПЕРКУТАННА КОРОНАРНА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ ПРИ СИГНИФИКАНТНА СТЕНОЗА НА СТОЛА НА ЛЯВА КОРОНАРНА АРТЕРИЯ

В. Гелев, И. Желева-Кючукова

20 ВЪЗРАСТТА КАТО ФАКТОР В ХИРУРГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

Д. Кючуков, Н. Чилингирова, Г. Начев

26 РОЛЯ НА РОТАЦИОННАТА АТЕРЕКТОМИЯ В СЪВРЕМЕННАТА ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНА КАРДИОЛОГИЯ

И. Желева-Кючукова, В. Гелев

32 ХРОНИЧНИ КОРОНАРНИ ОКЛУЗИИ

В. Гелев, И. Желева

ОФТАЛМОЛОГИЯ

36 ЗАЩО ПАЦИЕНТИТЕ С ГЛАУКОМА ПРЕДПОЧИТАТ КОМБИНИРАНИ КАПКИ БЕЗ КОНСЕРВАНТИ?

А. Тошев, Ст. Костова, А. Оскар

СЪДОВА ХИРУРГИЯ

40 АНЕВРИЗМИ НА НАТИВНИТЕ АРТЕРИО-ВЕНОЗНИ АНАСТОМОЗИ ЗА ХЕМОДИАЛИЗА

В. Великов, Цв. Иванов

44 ПОСТОПЕРАТИВНИ ПАНКРЕАТИТИ

Р. Тодоров, А. Йонков

50 ХРОНИЧНАТА ВЕНОЗНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ И ПОСТФЛЕБИТЕН СИНДРОМ

О. Златев

54 КОГАТО ТЕРАПЕВТИЧНИЯТ ЕФЕКТ НА ЛЕКАРСТВА НЕ Е ДОСТАТЪЧЕН. ИЗВЕСТНА ПОДПРАВКА СРЕЩУ КОРОНАВИРУСА COVID-19

М. Николова

58 ВАКСИНАЦИЯТА СРЕЩУ РОТАВИРУСНА ИНФЕКЦИЯ НЕ Е СВЪРЗАНА С РИСК ОТ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 1

Dr. Liji Thomas

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

60 СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ ПРИ ОКАЗВАНЕ НА ЗДРАВНИ ГРИЖИ ЗА ДЕЦА СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ В УЧИЛИЩНА ВЪЗРАСТ

М. Желязкова

66 ДИАБЕТНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ - СЪВРЕМЕНЕН ПОГЛЕД ВЪРХУ ПАТОГЕНЕТИЧНИТЕ МЕХАНИЗМИ И ЛЕЧЕНИЕ

М. Лазова, Ц. Тотомирова, М. Арнаудова

72 МЕЖДИНЕН АНАЛИЗ НА EMPRISE - ПРОУЧВАНЕ ОТ РЕАЛНАТА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА ПОКАЗВА, ЧЕ EMPAGLIFLOZIN СЕ СВЪРЗВА С НАМАЛЯВАНЕ НА РИСКА ОТ ХОСПИТАЛИЗАЦИЯ ПОРАДИ СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ В СРАВНЕНИЕ С DPP-4 ИНХИБИТОРИ И GLP-1 РЕЦЕПТОРНИ АГОНИСТИ

76 ВИТАМИН Д ДЕФИЦИТНИ СЪСТОЯНИЯ. РАЗПОСТРАНЕНИЕ НА ДЕФИЦИТА НА ВИТАМИН D

М. Арнаудова, Ц. Тотомирова

ПУЛМОЛОГИЯ

80 ИНХАЛАТОРЪТ RESPIMAT® ЗА МНОГОКРАТНА УПОТРЕБА СПЕЧЕЛИ НАГРАДАТА ЗА ЕКОЛОГИЧЕН ДИЗАЙН НА PHARMARACK 2020

82 INBUILD® ПОСТИГА ПЪРВИЧНАТА СИ КРАЙНА ЦЕЛ - КЛИНИЧНОТО ИЗПИТВАНЕ ОЦЕНЯВА ЕФЕКТА НА NINTEDANIB ПРИ МНОЖЕСТВО ПРОГРЕСИРАЩИ ФИБРОЗНИ ИНТЕРСТИЦИАЛНИ БЕЛОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ИНТЕРСТИЦИАЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА БЕЛИТЕ ДРОБОВЕ)

86 НОЗОКОМИАЛНА ПНЕВМОНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТ НА ХЕМОДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ С ТУНЕЛИЗИРАН КАТЕТЪР СЛУЧАЙ ОТ ПРАКТИКАТА

П. Глоговска, Е. Борисова, Л. Цанков

Dir[✓]norm[®]

Lisinopril + Amlodipine

Време на комбинации!

Dironorm

е с доказана
ефективност за
хипертониците
в България!*



**В ТРИ РАЗЛИЧНИ ФОРМИ
ЗА ПЪЛНА СВОБОДА В ДОЗИРАНЕТО:**



код по НЗОК: **CG106**

код по НЗОК: **CF690**

код по НЗОК: **CF976**

Dironorm 10/5 КХП: 20060864/17.06.2019;
Dironorm 20/5 КХП: 20120065/02.10.2019;
Dironorm 20/10 КХП: 20110318/17.06.2019

*Naydenov S.N, Runev N.M, Manov E.I, Efficacy of the combination lisinopril/amlodipine in patients with uncontrolled arterial hypertension and moderate to very high cardiovascular risk, Cardio Vascular Diseases, 2018, ed.1



ГЕДЕОН РИХТЕР

За пълна информация: 1330 София, бул. „Акад. Иван Гешов“ №2Е,
Бизнес център „Сердика“, тел.: 02/812 90 85, 812 90 63; факс: 02/812 90 76,
тел. „Лекарствена безопасност и медицинска информация“: 02/812 90 77

А. Носиков
кардиолог, консултант в
„Сити Клиник Младост“
Heart Failure Specialists of
Tomorrow (HOT) координа-
тор за България
Член на HOT Nucleus към
Heart Failure Association
на European Society of
Cardiology
Член на TTE Accreditation
Subcommittee на EACVI/ESC

Лечение на артериалната хипертония и сърдечната недостатъчност в контекста на COVID-19 пандемия

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) и в частност артериалната хипертония (АХ) и сърдечната недостатъчност (СН) са най-важната причина за смърт в Европа и България (БГ) заедно с онкологичните заболявания.

Данните в момента показват, че АХ допринася за над 10 млн. починали от сърдечно-съдови заболявания на година (в целия свят) и е най-важният предотвратим рисков фактор за смърт изобщо. Наричаме я „тихият убиец“, защото повечето пациенти (около и >80%) нямат никакви оплаквания при високо артериално налягане (АН). Другите такива рискови фактори са тютюнопушенето, захарният диабет (ЗД), затлъстяването, замърсяването на въздуха и високият холестерол. В БГ има може би около 2 млн. хипертоници, като буквално >50% от населението >40 г. възраст е с високи стойности на АН. Въпреки, че разполагаме с почти 10 класа медикаменти за лечение на АХ, правилото на 50% остава валидно в БГ и много други държави по света. Поне 50% от хипертониците не знаят, че са хипертоници. Около 50% от тези с вече диагностицирана хипертония избират да не се лекуват поради липса на оплаквания или страх от странични ефекти. По-малко от 50% от пациентите, които приемат антихипертензивни медикаменти постигат добър контрол на АН. Това ни остава със само 13-15% добре контролирани хипертоници. Хипертонията увеличава риска от всички ССЗ, но най-много инсулт, който е изключително инвалидизиращо заболяване. БГ трайно се е настанила на върха на статистиките на ЕС по смъртност от ССЗ и от инсулт.

През 2018 г. European Society of Cardiology (ESC) публикува препоръките си за лечение и диагностика на артериалната хипертония. Основната новост е опростен и нагледен алгоритъм за лечение на АХ, който съдържа няколко прости стъпки. Препоръчва се започване на комбинирана терапия от 2 медикамента в 1 таблетка (препоръчително с еднократен прием) при повечето хипертоници. Единственото изключение са пациентите >80 г. и тези с лека хипертония със стойности на систолното АН <150 mmHg. За повечето пациенти се препоръчва терапията да започне

с ACEi (angiotensin converting enzyme inhibitors) или ARB (angiotensin receptor blockers) и да се комбинира с Са++-антагонист или тиазиден/тиазидоподобен диуретик. Както и в по-старите препоръки, изключение са бременните и жените във фертилна възраст без контрацепция (противопоказани за ACEi и ARB, поради риск от фетални малформации), чернокожите (ACE и ARB са ниско ефективни при тях) и пациентите >65 г. с изолирана систолна хипертония и без придружаващи заболявания, при които най-добър контрол на АН се постига с комбинация от Са++-антагонист и тиазиден/тиазидоподобен диуретик. Мястото на бета-бло-

керите е запазено при пациенти с придружаващи заболявания – СН, състояние след миокарден инфаркт (МИ), ИБС, стенокардия, както и такива с ритъмни нарушения, тахикардии и висок симпатиков тонус. При недостигане на желаните граници (<130/80 mmHg при пациенти <65 г., които толерират добре терапията, <140/80 mmHg за тези >80 г.) се препоръчва включването на трети медикамент, ако е възможно, отново в една таблетка. Чак на следващата стъпка идват spironolactone, doxazosin, бета-блокерите (в общия случай) и други медикаменти. Горните препоръки не са случайни. Всички проведени до момен-



та проучвания показват, че придържането към терапията е голям проблем и става още по-голям с нарастване на бройката таблетки, които приема пациентът. Данните от UK и Чехия показват, че пациентите, които приемат по 5-6 таблетки, в 70-80% не се придържат към терапията и това е основна причина за лош контрол на АН и т.нар. „псевдорезистентна хипертония“. В резултат на последните и предходните препоръки, както и цялостните тенденции в ЕС, Европа и БГ все повече пациенти приемат комбинирана терапия, съдържаща ACE или ARB. Това е изключително положително и вероятно ще доведе до много по-добър контрол на АН, но в последните седмици представлява проблем предвид „фалшивите новини“ в социалните медии и интернет, свързани с COVID-19 пандемията.

СН е заболяване с изключително висока смъртност. Всъщност 5 г. смъртност при СН с редуцирана фракция на изтласкване (ФИ <40%) на ЛК (HFrEF – Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) надвишава тази на най-честите видове рак (карцином на гърдата при жените и на простатата при мъжете), а в по-старите статистики е около 50%. Перцепцията сред населението в БГ, обаче, е, че да си болен от сърце не е толкова страшно, колкото от рак. Ако погледнем официалните статистики, това което се случва е, че българинът го е страх да се разболее от рак, а всъщност умира от сърце. СН засяга 1-3% от населението, но се очаква бройката на засегнатите да се удвои в следващите декади. СН вече е най-честата причина за хоспитализации в държави като Германия и отговаря за огромни разходи (предвид честите рехоспитализации и хроничното лечение) в ЕС и САЩ, които в годините само нарастват.

Медикаментозно лечение, което да подобрява смъртността, има одобрено само за HFrEF и се базира на блокада на RAAS (Renin Angiotensin Aldosterone System). Повечето пациенти са на лечение с определени бета-блокери (bisoprolol, metoprolol succinate, carvedilol, nebivolol) като полза по отношение на смъртността има само при тези, които са в синусов ритъм, но не и при пациентите в предсърдно мъждене + ACEi (или ARB при непоносимост), а част от тях (тези, които са симптомни въпреки терапията и не развиват хиперкалиемия) и на алдостеронови антагонисти (aldosterone, eplerenone). В по-

следните години като алтернатива на ACEi/ARB се налага все повече лечението с ARNI (Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors) с единствен представител sacubitril/valsartan. Предимството на ARNI е допълнителното намаление на смъртността и хоспитализациите спрямо ACEi, както и подобреното качество на живот. Би следвало в сегашните условия на пандемия от COVID-19 да полагаме всички усилия да избягваме хоспитализациите на пациенти с HFrEF, поради риск от претоварване на болниците и инфектиране на и без това рискови пациенти по време на престоя в спешното отделение или болницата. Това е още един аргумент да прехвърлим повече пациенти на ARNI. Може да се дискутира и как да се улесни изписването, т.к. сега това е свързано с посещение първо при кардиолог, изписване на протокол, заверки в съответната здравна каса и посещение на аптека, което може би не е най-удачната верига от действия в условията на COVID-19 пандемия.

При HFpEF (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction), когато ЛК ФИ е >50%, в общия случай няма лечение, което да подобрява преживяемостта и само при няколко медикамента се наблюдава тенденция към по-малко хоспитализации (spironolactone, candesartan, а вероятно и ARNI при ФИ <57%, най-вече при жени). Лечението е съсредоточено върху коморбидностите като АХ, ЗД, ХОББ, предсърдно мъждене (ПМ) както и рисковите фактори. Тук следва да се отбележи, че пациентите с ПМ са най-голямата група, подложена на хронична орална антикоагулация (ОАК). Тези, които приемат витамин К-антагонисти (в БГ – Sintrom) имат нужда от проследяване на INR в специализирана лаборатория, което при необходимост от социална изолация може би не е най-разумният подход. Логично е, че преминаването им на НОАК (нови орални антикоагуланти), които не изискват ежесечно проследяване, може да е по-добра опция, стига да липсват контраиндикации при конкретните пациенти.

HFmrEF (Heart Failure with mid range Ejection Fraction) са пациентите със СН и ЛК ФИ 40-50%. Първоначалното виждане беше, че те са по-близки до HFpEF, но данните от скоростни мета-анализи показват полза от стандартните HFrEF медикаментозни лечения и при тази група болни (ACEi/ARB/ARNI, бе-

та-блокери, алдостеронови антагонисти), т.ч. тенденцията е тази група да се лекува по подобен начин на HFrEF.

Много от пациентите със ССЗ страдат и от ЗД. Все повече се налага лечението с GLP-1 и SGLT-2, т.к. те намаляват сърдечно-съдовия риск. SGLT-2 намаляват значително и риска от хоспитализации от СН, като най-много данни имаме за empagliflozin и dapagliflozin, като dapagliflozin след приключване на успешното проучване DAPA-HF вече има индикация HFrEF в САЩ. Очаква се приключването на серията проучвания с empagliflozin при СН – EMPEROR-Preserved и EMPEROR-Reduced. В текущата епидемична ситуация, тези медикаменти също могат да се разглеждат като един добър начин да предпазим нашите пациенти от ненужни хоспитализации по повод на декомпенсирана СН. Следва да се отбележи, че те намаляват и АН и подобряват контрола на АХ при диабетици със съпътстваща хипертония.

През декември 2019 г. в град Wuhan в Китай започва епидемия от респираторни инфекции с често влошаване и нужда от интубация и интензивно лечение. Епидемията се разраства, идентифициран е и патогенът, който я причинява, нов представител от групата на коронавируса. Заболяването, което причинява, получава наименованието COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), а вирусът - SARS-CoV-2, предвид приликите му с вируса, причинил предходната SARS епидемия през 2002-2003 г. - друга зооноза с произход от Южен Китай. Китайските здравни власти затварят напълно града, налагат тежки карантинни мерки, създават система от полеви болници и успяват да пречупят епидемията към средата на февруари 2020 г. След първоначално подценяване на проблема Корея, Иран и Италия се превръщат във вторични огнища на инфекцията. Корея се справя бързо с проблема, докато в Италия епидемията се разраства и причинява огромен натиск върху здравната система с хиляди загинали, най-вече в Се-





верна Италия, като Милано и Бергамо и районите около тях са най-силно засегнати. На 11 март СЗО обявява глобална пандемия. След Италия епидемията се прехвърля върху Испания, която е 2-та по брой засегнати държава в Европа, като ситуацията е най-лоша в Мадрид. В момента най-много растат новите случаи в САЩ. Границите на повечето европейски държави са затворени, а в много от тях са въведени тежки мерки, ограничаващи придвижването и срещите на хора. Дотук Германия и Южна Корея са държавите с най-ниска смъртност от COVID-19, а Италия - с най-висока. Към момента по света има >300 000 инфектирани и >14 000 загинали, като положението продължава да е най-тежко в Северна Италия, която изпревари Китай по брой загинали. Китай докладва липса на нови вътрешни случаи, като всички нови случаи са привнесени отвън.

Италия е една от държавите в Европа, при които делът на застаряващо население

е най-висок – 23% от населението е >65 г. Точно това са пациентите с най-висока смъртност при COVID-19. Италианските и китайските статистики показват, че с нарастване на броя на коморбидностите нараства и смъртността. В Италия при 3 или повече коморбидности смъртността е близо 50%, а ако пациентът е на 80 г. или повече клони към 99%. Най-много се качва рискът от смърт при наличие на ССЗ и диабет, като прави впечатление, че респираторните коморбидности не покачват толкова смъртността. БГ е една от най-застарялите държави в Европа и от години оглавява статистиките на ЕС по смъртност. Няма причина да вярваме, че ако COVID-19 епидемията се развие в БГ нашите данни ще бъдат по-различни. Официално документираните случаи на SARS-CoV-2 на 23 март сутрина в БГ бяха 190, а загиналите – 3-ма. Не е ясно кога ще се достигне локален пик в епидемията и колко тежък ще бъде той.

Вирусът SARS-CoV-2 прониква и се разпространява в човешкото тяло, използвайки ACE2-рецептора в белите дробове. На 3 март в BMJ се публикува писмо, в което авторите спекулират, че пациентите, приемащи ACEi/ARB може би имат по-висока смъртност, поради свръхекспресия на ACE2-рецептора. Още 1 статия с подобна теза за свръхекспресия на ACE2-рецептора при диабетици на лечение с ACEi/ARB излиза в Lancet на 11 март. Статиите бяха разпространени като новина в интернет и социалните медии и доведоха до това, че пациентите масово започнаха или да си спират лекарствата сами, или да търсят съвет от лекуващия си лекар по въпроса. Това наложи всички големи дружества (ESC Council on Hypertension, HFSA и т.н.) да излязат с официални становища по въпроса, че приемът на ACEi/ARB не бива да се спира, а когато е необходимо, следва да продължим да инципираме терапията с тях. Всъщност, ние нямаме потвърдени данни, че ACEi/ARB по какъвто и да било начин увеличават смъртността от COVID-19, като най-вероятно се касае за съвпадение, т.к. почти всичките ни високорискови пациенти ги приемат. В няколко списания беше публикувана тезата, че ACEi/ARB дори могат да предпазват пациентите от инфекция с COVID-19 или усложнения от нея, а има и публикувани клинични случаи за благоприятен ефект от тях – например с losartan, като сега в САЩ започва и рандомизирано проучване за ефектите





му при хоспитализирани пациенти с COVID-19.

Прекратяването на приема на ACEi/ARB излага пациентите със ССЗ на ненужен риск от дестабилизация на АН или декомпенсация на СН, което потенциално може да доведе до ненужни хоспитализации и излагане на риск от инфекция с COVID-19 на пациентите, които спадат към най-рисковите за усложнения при тази инфекция.

Подобен проблем се наблюдава и сред белодробно болните след tweet на здравния министър на Франция, който е базиран на “fake news” в интернет. На 14 март той публикува в tweeter, че противовъзпалителните медикаменти, в частност ibuprofen и кортизон, са рисков фактор за аgravация на COVID-19 инфекцията. Новината беше разпространена, включително и във вестниците и доведе до това, че много пациенти с астма и ХОББ преустановиха приема си на инхалатори, а на част от тях състоянието се влоши и те бяха принудени да търсят консултации с личния си лекар или попаднаха в спешните отделения (с астматични пристъпи или екзацербации), което само по себе си намалява шансовете им за добра социална изолация. Масовото използване на дезинфектанти за повърхности, включително и белина, също дове-

де до екзацербации при по-чувствителните пациенти с хронични белодробни заболявания.

В заключение, пациентите >65 г. с придружаващи ССЗ, особено полиморбидните, са с най-висок риск от усложнения и смърт при COVID-19. Мерките за социална изолация, както и доброто лечение на хроничните заболявания като АХ, СН и ЗД ги предпазват от ненужни (в текущата ситуация опасни) посещения в болниците. Добра стратегия е да се използват подходящи, лесни за прием медикаменти с еднократен или двукратен прием и минимална обща бройка таблетки. Пациентите ни в момента са лишени от възможност да изпълняват физическа активност и условията на стрес често дестабилизира АН, както и потенциално могат да имат нужда от допълнително лечение за СН. Добра опция е да се използват всички възможности на телемедицината и когато не е нужен преглед, консултациите да се извършват по телефон, Skype, Viber, WhatsApp, Messenger или съответните online платформи за телемедицина. Пациентите могат да правят серийни измервания на АН (Home Blood Pressure Monitoring) и да ги записват в структурирани таблици, да ги изпращат на лекуващите лекари, а те да оптимизират лечението на АН и СН при нужда. За в бъдеще следва да се фокусираме много по-

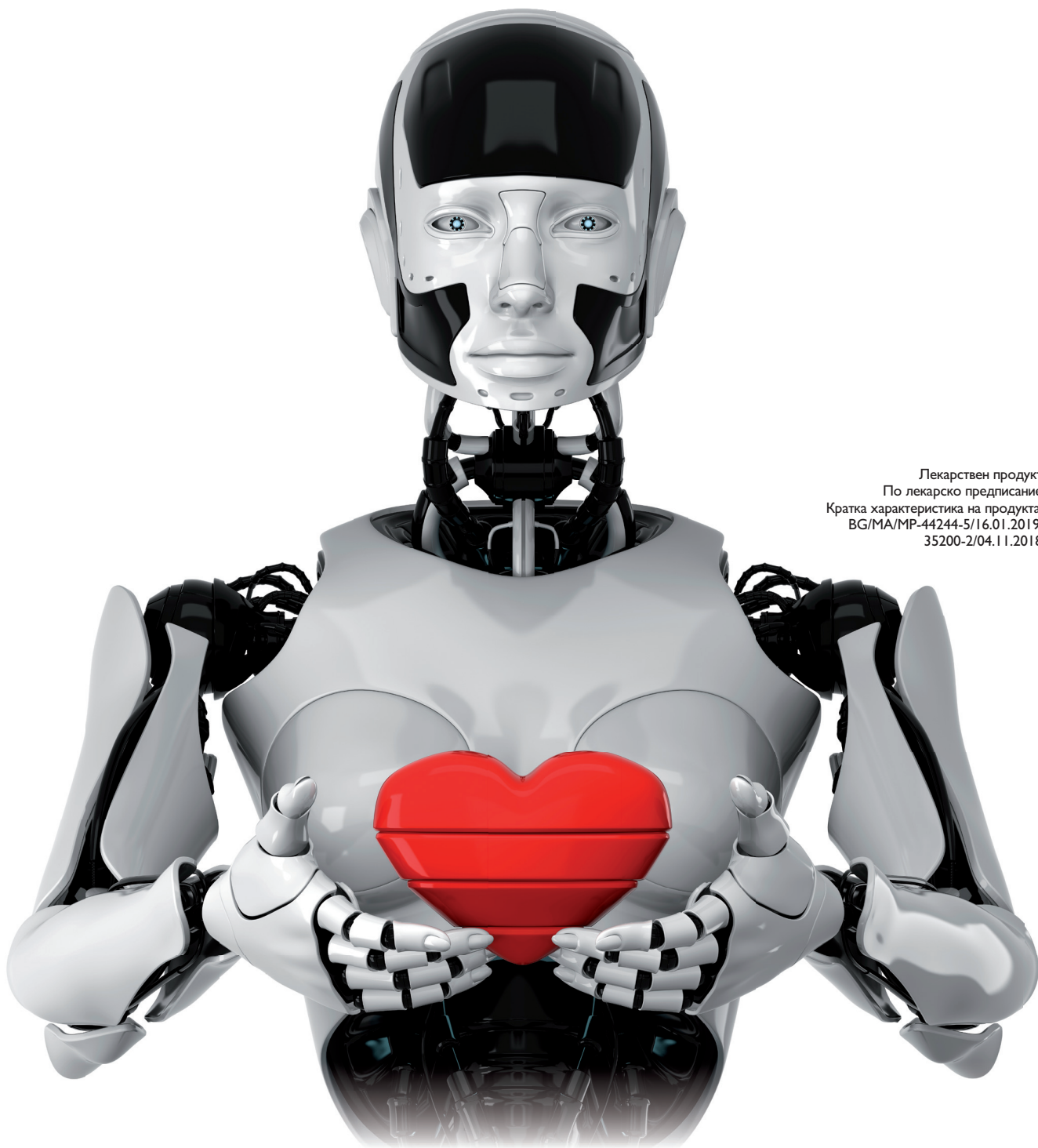
вече върху лечението, които намаляват значимо риска от хоспитализации при тази група, т.к. в условията на COVID-19 пандемия стана ясно, че посещенията на болници и хоспитализациите носят значими рискове за тези пациенти.

Липсата на медикаменти за лечение на АН, СН и ЗД и други хронични заболявания след масовите изкупувания, последвали обявяването на извънредно положение, както и на медикаменти, които могат да се използват за лечението на усложнения на COVID-19, ясно показва, че БГ и ЕС трябва да променят политиките си по отношение на наличностите и запасите на лекарства. В БГ контролът може би трябва да бъде по-строг и лекарствата с рецепта да се изписват поименно със стикер, данните да се пазят в електронна база данни, което ще премахне възможностите за презапаяване. Също така БГ няма развита система за доставки на лекарства по домовете, която би била много полезна в момента. Системата с протоколи, преподписвания, рецептурни книжки и хартиени рецепти, също изглежда архаична в текущите условия и вероятно генерира излишни рискове за пациентите. Зависимостта на Европа от Индия и Китай за доставки на маски, персонална защита, субстанции за производство на медикаменти, екипировка, консумативи, медицински тестове и оборудване, следва да бъде преразгледана, т.к. сегашната криза, предизвикана от COVID-19 показва, че ЕС не се справя добре със защитата на собственото си население и медицински персонал. Следва да бъде въведен ред, по който евтините медикаменти, които вече не са изгодни за производство или не са регистрирани в БГ или държава членка на ЕС (Resochin и Plaquinel не са изключение, има много медикаменти, които са проблемни от години) да могат да се внасят лесно или да бъдат произвеждани в Европа, т.к. това е от обществен интерес.

Repīdo

candesartan 8 mg, 16 mg

Терапия с
бъдеще



Лекарствен продукт.
По лекарско предписание.
Кратка характеристика на продукта:
BG/MA/MP-44244-5/16.01.2019;
35200-2/04.11.2018

Repīdo **Plus**

candesartan + hydrochlorothiazide 8/12.5 mg, 16/12.5 mg, 32/12.5 mg

STADA

За пълна информация:
Stada Pharma Bulgaria
София 1421, бул. Черни
връх 25А, етаж 4,
тел./факс: 02 962 4626

А. Николов¹,
Н. Поповски²

¹Научно-изследователски
институт, МУ - Плевен

²Катедра Акушерство и
гинекология, МУ - Плевен

Сърдечно-съдови заболявания при жени след хипертензивни състояния на бременността

Добре известен факт е, че наличието на хипертензивно състояние на бременността (ХСБ) при бременните жени е свързано с повишен риск от развитие на бъдещи сърдечно-съдови заболявания след раждането. Нещо повече, при жените, които са развили пре-еклампсия, вероятността за смъртност от сърдечно заболяване, сърдечна недостатъчност или инсулт е двойно по-висока. Някои други усложнения на бременността също са свързани с повишен риск за развитие на бъдещи кардиоваскуларни заболявания. Такъв пример са жените, които раждат преждевременно (по-рано от 37 г.с.), при които има 40% по-голяма вероятност за развитие на сърдечно-съдови заболявания впоследствие.

ЛИТЕРАТУРНИ ДАННИ

Следните изследвания подкрепят тези данни: голямото проучване на повече от 10 000 жени от Финландия, което установи, че жените, които имат ХСБ, са по-склонни към развитие на сърдечно-съдови заболявания, бъбречни заболявания и диабет до 40-годишна възраст. Друго голямо проучване на повече от 300 000 жени във Флорида, САЩ установи, че жените, които имат пре-еклампсия, имат 39% по-голям шанс за развитие на сърдечно-съдови заболявания само пет години след раждането. Комбинирайки данни от многобройни проучвания, за да направят едно широкомащабно проучване на повече от 3.5 милиона жени, изследователите на този проблем установиха, че при жените вероятността за развитие на сърдечно-съдови заболявания е двойно по-голяма, ако са развили пре-еклампсия.

Сърдечно-съдовите увреждания след пре-еклампсия предизвикват активно търсене на общ механизъм или предразполагащи фактори, поради следните важни причини:

1. Не е ясно дали физиологичните изисквания на бременността маскират основата на метаболитното и съдовото заболяване, или дали ХСБ

причинява увреждане на съдовете, или предизвиква възпалителни, автоимунни или други реакции;

2. Някои автори предлагат и двата механизма да играят еднакво значима роля;

3. Основните рискови фактори за развитие на сърдечно-съдови заболявания при жени след хипертензивни състояния на бременността са показани на *Фиг. 1 и 2*.

1. Анамнеза за пре-еклампсия

Следвайки модел, подобен на ССЗ, семейната анамнеза за пре-еклампсия увеличава риска на жената да развие пре-еклампсия. Интересно е, че предишни данни за наличие на ССЗ в семейството също е свързана с повишен риск от пре-еклампсия.

2. Обезитет

През последните години все по-голямо внимание е насочено към теглото като рисков фактор за ССЗ. Затлъстяването увеличава риска от ССЗ трикратно. Високият индекс на телесната маса на майката (ИТМ) е силен предиктор за няколко неблагоприятни резултати от бременността, включително гестационна хипертония и пре-еклампсия^[4,5].

3. Метаболитен синдром

Критериите за метаболитен синдром включват:

- Повишена плазмена глюкоза на гладно ≥ 5.6 mmol/l;
- Повишено артериално налягане (сistolно ≥ 130 mmHg и/или диastolно ≥ 85 mmHg);
- Понижени нива на HDL (по-малко от 1.0 mmol/l за мъже, по-малко от 1.3 mmol/l за жени);
- Повишени плазмени триглицериди ≥ 1.7 mmol/l^[6].

Метаболитният синдром участва в патогенезата на ССЗ, диабет, бъбречно заболяване. Няма консенсус относно това дали метаболитният синдром е по-силен предиктор на ССЗ от сумата от всеки от неговите компоненти. Жените с анамнеза за пре-еклампсия по време на бременност често проявяват характеристики на метаболитен синдром^[7,8].

4. Диабет

Диабетът увеличава риска от развитие на пре-еклампсия от два до четири пъти^[9]. СС риск се удвоява от диабет тип 2 и рискът е по-висок при жените, отколкото при мъжете, особено сред жените на възраст между 40 и 59 години. Последните изследвания също така демонстрират, че бременните жени с диабет тип 1, които имат повишено ниво на свърз-



► **Фиг. 1**
Рискови фактори за развитие на преекламписия - състояния преди бременността



► **Фиг. 2**
Рискови фактори за развитие на преекламписия - при предишна (в синьо) срещу при настояща (в червено) бременност



ващ протеин 4 на мастна киселина (FABP4), са изложени на повишен риск от пreeклампсия. Второто тримесечие е независимо свързано с развитието на пreeклампсия. Това предполага, че FABP4 вероятно би могъл да се използва като биомаркер за риска от пreeклампсия при жени с диабет тип 1^[10].

5. Дислипидемия

Повишените нива на холестерол и липопротеин с ниска плътност (LDL) преди бременността са свързани с повишен риск от пreeклампсия^[11]. Добре известен факт е, че по-ниските нива на HDL и повишените нива на общия холестерол, LDL и триглицеридите са свързани с повишен риск

на болест на СС. Хиперлипидемията причинява ендотелна дисфункция, което представлява друга обща нишка между ХСБ и ССЗ^[12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За разлика от данните в литературата за повишен риск за развитие на сърдечно-съдови заболявания при жените с увеличението на възрастта, рискът за развитие на кардиоваскуларни заболявания след пreeклампсия се увеличава още по-значимо. Това означава, че е много важно да започнат „интервенция“, за да бъдат предотвратени сърдечно-съдовите заболявания при тази група пациенти възможно най-скоро. Такива мерки могат да бъдат:

- Активно мониториране посредством редовни прегледи, поддържане на здравословно тегло, прием на лекарства и др. от акушер-гинеколог и кардиолог
- Проследяване на пациентката след пreeклампсия.

Деца на жени с хипертензивно състояние на бременността също имат повишен риск за развитие на сърдечно-съдови заболявания в по-късен етап от техния живот. Вероятността детето да има повишено артериално налягане, инсулт, диабет като възрастен е статистически значимо по-висока, ако е родено от майка с хипертензивно състояние на бременността.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

1. Preeclampsia and Future Cardiovascular Disease in Women What Do We Know and What Can We Do? Preeclampsia Foundation Position Paper February 2019;
2. Wenger NK. Recognizing pregnancy-associated cardiovascular risk factors. Am J Cardiol. 2014;113(2):406-406-409; 409.
3. Foo L, Tay J, Lees CC, McEniery CM, Wilkinson IB. Hypertension in pregnancy: Natural history and treatment options. Curr Hypertens Rep. 2015;17(5):36-015-0545-1.
4. Salihu HM, De La Cruz C, Rahman S, August EM. Does maternal obesity cause preeclampsia? A systematic review of the evidence. Minerva Ginecol. 2012;64(4):259-280.
5. Savitri AI, Zuithoff P, Browne JL, et al. Does pre-pregnancy BMI determine blood pressure during pregnancy? A prospective cohort study. BMJ Open. 2016;6(8):e011626.
6. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. Circulation. 2002;106:3143-3421.
7. Heidema WM, Scholten RR, Lotgering FK, et al. History of preeclampsia is more predictive of cardiometabolic and cardiovascular risk factors than obesity. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;194:189-193.
8. Cusimano MC, Pudwell J, Roddy M, et al. The maternal health clinic: An initiative for cardiovascular risk identification in women with pregnancy-related complications. Obstet Gynecol. 2014;210(5):438.e1-438.e9.
9. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. Curr Diab Rep. 2015;15(3):9-015-0579-4.
10. Wotherspoon AC, Young IS, McCance DR, et al. Serum fatty acid binding protein 4 (FABP4) predicts pre-eclampsia in women with Type 1 diabetes. Diabetes Care. 2016;39(10):1827-1829.
11. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, et al. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: Population based cohort study. BMJ. 2007;335:978-981.
12. Celermaier DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol. 1994;24(6):1468-1474.

DOPEGYT®

methyldopa tabs 250 mg



Сигурен **КОНТРОЛ** на артериалното налягане по време на бременността

Преди да предпишете Допегит, моля прочетете кратката характеристика на продукта (КХП).
Последно одобрена КХП: 16.02.2015 г. ИАЛ 52076/27.11.2019

За пълна информация: ТП ЕГИС ФАРМАСЮТИКЪЛС
София 1113, ул. Александър Жендов 6, ет. 6, тел.: 02/987 60 40, www.egis.bg



В. Гелев,
И. Желева-Кючукова
Клиника по кардиология,
„Аджикадем Сити Клиник
МБАЛ Токуда“ - София

Перкутанна коронарна реваскуларизация при сигнификантна стеноза на ствола на лява коронарна артерия

Ключови думи:
ишемична болест
на сърцето (ИБС),
перкутанна коронарна
интервенция (ПКИ),
стволова стеноза
(ЛМС, от англ. left
main).

Стенозата на ствола на лява коронарна артерия (ЛКА) е сериозно заболяване, което поставя голяма миокардна територия под риск. Редица проучвания показват, че едва 50% от медикаментозно лекуваните пациенти със стеноза на ЛМС (от англ. left main) достигат 3-годишна преживяемост. ЛМС се установява при 5-7% от пациентите, преминали коронарна ангиография и приблизително 15% от пациентите със симптоматична ишемична болест на сърцето (ИБС)^[1,2]. Стволовата стеноза е описана за първи път през 1912 г. от Herrick, който съобщава за случай на 55-годишен мъж презентирал се с болка в гърдите, развил кардиогенен шок и впоследствие починал 2 дни по-късно. При аутопсията се установява тромбоза на ствола на ЛКА и подлежаща атеросклеротична лезия^[3]. Най-честата причина за заболяване на ЛМ е атеросклерозата, която рядко е фокална и в 80% от случаите включва и бифуркацията, като се простира от ЛМ към проксималните сегменти на лява предна низходяща артерия (ЛАД) и циркумфлексната артерия (Сх). Цел на настоящия обзор е да се разгледат тенденциите в диагностиката и лечението на ЛМС, съвременните доказателства и актуалните препоръки.

СЪВРЕМЕННА ДИАГНОСТИЧНА ОЦЕНКА НА СТВОЛОВА СТЕНОЗА

Пациентите със сигнификантна стеноза на ЛМС (от англ. left main) обикновено са симптомни, предвид голямата миокардна територия под риск. Въпреки това, ангиографски значима ЛМС се открива рядко при стабилни пациенти, в хода на стандартна коронарна ангиография. При липса на критична ЛМС или атипична клинична картина се изисква провеждането на допълнителни изследвания за определяне на хемодинамичното значение на тези „случайни находки“ или интермедиерни стенози. В съвременната медицина, съгласно настоящите препоръки, определянето на ангиографската значимост на лезиите, като единствена детерминанта на риска и фактическия праг за избор на реваскуларизационна стратегия е недостатъчно. Редица неинвазивни и инвазивни методи доказва своята роля при определяне на функционалното и прог-

ностично значение на ангиографски дискусабилните коронарни лезии. Диагностицирането продължава да бъде източник на клинични опасения и несигурност. Например, при визуална ангиографска оценка на ЛМС между 30-70% се установява значителна вариабилност в определяне на сигнификантността при различни оператори, за разлика от случаите с ЛМС >70%^[1]. Така реваскуларизацията на средностепенна ЛМС, базирана единствено на ангиографски образ, може да се окаже ненужна. Освен неоправдания хирургичен риск, преждевременният аорто-коронарен байпас (АКБ) при невисокостепенни лезии може в крайна сметка да бъде вреден за пациентите, поради опасността от ранно оклудирание на графтовете и 6 пъти по-висок риск от прогресия на атеросклерозата в нативните съдове, което прави последваща перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) на тези съдове техническо предизвикателство^[1]. Някои неинвазивни

показатели предполагат наличието на високостепенна ЛМС:

- 1) Duke treadmill score ≤ 11 .
- 2) Стрес-индуцирана продължителна камерна тахикардия или непродължителна камерна тахикармия >30 секунди или елевация на ST-сегмента.
- 3) Редукция на ЛК ФИ $\leq 35\%$ при натоварване.
- 4) Голям обратим перфузионен дефект по предна стена ($\geq 10\%$ ЛК ангажиране при стрес-сцинтиграфия или $\geq 12.5\%$ при стрес-ядрено-магнитен резонанс - ЯМР) или множество обратими перфузионни дефекти.
- 5) Стрес-индуцирана ЛК дилатация или повишаване на белодробно налягане при наличие на перфузионен дефект.
- 6) Стрес-ехокардиография (стрес ЕхоКГ) сегментни нарушения, включващи >2 сегмента при ниска доза добутамин (≤ 10 мг/кг/мин.) или при ниска сърдечна честота (СЧ) (<120 уд./мин.)^[4].

РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯ НА ЛМС

Още през 70-те години на XX век след първата успешна коронарна операция през 1961 г., се установява огромното значение на ре-васкуларизацията при пациенти с коронарна болест (КБ). Заедно с развитието на кардиохирургията, започват и първите проучвания, които дефинитивно доказват ползата от ре-васкуларизация при ЛМ стеноза с АКБ, сравнено с терапия само от прием на медикаменти. Първоначално АКБ е терапевтичната стратегия на избор при лечение на ЛМС. Както европейските^[5], така и американските^[6] ръководства препоръчват АКБ с клас I индикация за лечение на избор за ЛМС при пациенти с нисък оперативен риск. След въвеждането на ПКИ в рутинната практика, нараства и интересът към интервенционалното лечение на ЛМС. Много рандомизирани проучвания сравняват АКБ и ПКИ при пациенти със стеноза. Няма обаче достатъчно силно проучване, което да докаже сигнификантна разлика в смъртността след двата вида процедури. Данни от ранните регистри, сравняващи ПКИ с АКБ, показват, че двата вида процедури имат сходна честота на големи усложнения^[7].

До 2015 г. ограничен брой рандомизирани проучвания разглеждат конкретно кохортата на пациенти с ЛМС. Boudriot и сътр. изследват по-малка група от 201 пациенти^[8]. Комбинираната първична крайна точка - големи сърдечни събития (MACE англ. major adverse cardiac events) при пациентите с АКБ е 13.9%, сравнено с 19.0% след ПКИ ($p = 0.19$ за неинфериорност). Комбинираните проценти за смърт и миокарден инфаркт (МИ) са сравними (АКБ, 7.9%, спрямо ПКИ, 5.0%; $p < 0.001$, за неинфериорност). По-големият процент MACE се определя от по-голямата честота на повторна ре-васкуларизация, която е по-висока при ПКИ (14.0% срещу 5.9% за АКБ, $p = 0.35$ за неинфериорност). Необичайно за това проучване е, че инсултът не е включен като клинична крайна точка, което може би е допринесло за крайния резултат. В началото на 2016 г. бяха публикувани 10-годишните резултати на едно от първите проучвания за ЛМ ПКИ срещу АКБ - LE-MANS (Prospective Randomized Study of Unprotected Left Main Stenting Versus Bypass Surgery)^[9]. В това проспективно, мултицентрово проучване са включени 105 пациенти с непротектирана ЛМС, с ниска и средна сложност на съпътстваща коронарна болест според оцен-

ката на SYNTAX скор, рандомизирани съответно за АКБ или ПКИ. Медикамент-излъчващи стентове (МИС) са имплантирани в 35% от ПКИ случаите, в останалите са обикновени метални стентове (ОМС), докато артериални графтове с лявата вътрешна торакална артерия (а.мамария) е използвана в 81% от АКБ групата. Това проучване е много интересно, тъй като предлага десетгодишно проследяване, като основна крайна точка е оценката на фракцията на изтласкване на ЛК между ПКИ и АКБ при лечението на ЛМС. Установява се тенденция за подобряване ФИ на ЛК в полза на ПКИ групата, сравнено с АКБ ($54.9 \pm 8.3\%$ срещу $49.8 \pm 10.3\%$, $p = 0.07$). По отношение на смъртността, миокарден инфаркт (МИ) и повторна ре-васкуларизация на таргетния съд (TVR от англ. target vessel revascularization) няма статистически разлики между двете групи, въпреки че при ПКИ има тенденция за по-голяма преживяемост без големи сърдечно-съдови събития (MACCE от англ. major adverse cardiac and cardiovascular events) (34.7% срещу 22.1%, $p = 0.06$; 95% (CI), 0.97-2.99). Другото сериозно проучване от този период - PreCOMBAT (The Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease) представи 5-годишни резултати през 2015 г.^[10]. В него са рандомизирани 600 пациента с ЛМС, съответно лекувани с АКБ и ПКИ с първа генерация МИС. Основната крайна точка е комбинираният показател MACCE и честотата му при 5-годишно проследяване, съответно е 17.5% при ПКИ и 14.3% при АКБ, $p = 0.26$. По отношение на общата смъртност, МИ или инсулт, няма съществени разлики. TVR е по-честа в ПКИ групата, сравнено с АКБ (11.4% срещу 5.5%, $p = 0.012$). Недостатъците на тези по-ранни проучвания е, че се включват малък брой пациенти, използвани са ОМС и първа генерация МИС.

В знаковото проучване SYNTAX (SYNergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery) са включени 1800 пациенти с де ново триклонова КБ и/или ЛМС, рандомизирани в две групи – ПКИ група, третирани с първа генерация Паклитаксел излъчващия стент Taxus и АКБ^[11]. Средна възраст на пациентите е 65 години, под една четвърт са жени и средният SYNTAX скор е 29. На 5-та година не се установява статистически значима разлика по отношение на MACCE между двете групи, като резултатите при ПКИ са в

пряка зависимост от сложността на коронарните лезии. При малка или умерена сложност (обективно това се определя от терцилите на Syntax score, съответно от 0-22 за нисък риск и 22-32 за умерен риск) резултатите са сходни между ПКИ и АКБ групите. С нарастване комплексността на коронарната патология (в терцила на Syntax score >32) АКБ са с по-добри резултати, сравнено с ПКИ, като честотата на постпроцедурния мозъчен инсулт е по-висока при АКБ (4.3% c/y 1.5%), а повторната реваскуларизация при ПКИ (26.7% c/y 15.5%).

В края на 2017 г. се публикуваха резултатите на 2 ключови проучвания - NOBLE^[12] и EXCEL^[13]. NOBLE (Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study) е проспективно, рандомизирано, отворено проучване за неинфериорност (не по-лоши резултати) на ПКИ спрямо АКБ при пациенти с ЛМс, проведено в 36 центъра в Европа. Основната крайна точка е комбинираният показател – MACCE (обща смъртност, несвързан с процедурата МИ, повторна реваскуларизация и инсулт). В анализа са включени 1184 пациенти (592 пациенти във всяка група) с приблизително еднаква сложност на коронарната патология. (SYNTAX скор - 22.4 в ПКИ групата и 22.3 в АКБ групата). При 5-годишното проследяване резултатите показват предимство на АКБ пред ПКИ по отношение на комбинирания показател MACCE - 19% c/y 29% респективно, $P = 0.0066$. При разглеждане на отделните компоненти, обаче, не се регистрира статистически значима разлика в общата смъртност (за АКБ – 9% c/y 12% за ПКИ, $P = 0.77$). Разликата в комбинирания показател идва от по-високата честота на несвързаните с процедурата МИ (2% за АКБ c/y 7% за ПКИ, $p = 0.0040$) и TVR (10% за АКБ и 16% за ПКИ, $p = 0.032$). Неочакван се оказа и фактът, че ПКИ групата е с по-висока честота на инсулт до 5-та година (2% за АКБ c/y 5% за ПКИ, $p = 0.073$). Като се има предвид, че няма регистриран инсулт до 30-я ден след ПКИ,

5-годишният резултат може да е случайна находка и би било добре да се анализира.

В EXCEL (Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease trial) са рандомизирани 1 905 пациенти с ЛМс с нисък (<22) или среден (23-32) SYNTAX score. При 5-годишно проследяване не се установява статистически значима разлика в комбинирания показател MACCE между ПКИ и АКБ (22.0% срещу 19.2% (разлика, 2.8 процентни пункта; 95% довер. интервал (CI) от -0.9 до 6.5; $p = 0.13$)). Смъртността по всяка причина настъпва по-често в групата с ПКИ, отколкото при АКБ (13.0% срещу 9.9% (разлика, 3.1 процентни пункта; 95% CI, 0.2 до 6.1)). Сърдечно-съдова смъртност (5.0% срещу 4.5%; разлика, 0.5 процентни пункта; 95% CI, -1.4 до 2.5) и МИ (10.6% и 9.1%; разлика, 1.4 процентни пункта; 95% CI, -1.3 до 4.2) не се различават значително. Всички мозъчно-съдови събития са били по-редки след ПКИ, отколкото след АКБ (3.3% срещу 5.2%; разлика, -1.9 процентни пункта; 95% CI, -3.8 до 0), като не се установява значима разлика в честотата на инсулта. TVR са по-чести в ПКИ групата (16.9%), сравнено с АКБ (10.0%) (разлика, 6.9 процентни пункта; 95% CI, 3.7 до 10.0)^[13]. Интересно странично наблюдение е, че инцидентите на дефинитивна стент тромбоза и инсулт след ПКИ е 0.7% на 30-я ден и 2%, респективно на 3-та година, като са по-малко, сравнено със симптоматична оклузия на графтове. Изследователите на EXCEL са подложени на голям контрол, за да не съобщават всичките си данни за МИ, по-специално честотата на процедурните МИ, съгласно Третата универсална дефиниция^[14], която предважително е определена като вторична крайна цел. Групата заяви, че нивата на сърдечния тропонин не са били редовно събирани по време на изпитването, което е ограничило способността им да анализират честотата на МИ, но че планират да публикуват допълнителни проучвания за честотата на МИ в двете групи.

Така след анализ на Ben-Yehuda и сътр.^[15] се установи, че постпроцедурният МИ е по-често срещан след АКБ, отколкото при ПКИ и се свързва с повишаване на 3-годишната смъртност при адекватен контрол. Като показател с прогностично значение, отразяващ обширната миокардна некроза се определи CK-MB $\geq 10 \times \text{URL}$. EXCEL и NOBLE представиха противоречиви резултати. Включването на повторната реваскуларизация (TVR) в общите първични крайни цели в проучването NOBLE може да обясни отчасти по-високата честота на големи усложнения при ПКИ групата. Също така стент тромбозата (3%) и инсулт (5%) след ПКИ са неочаквано по-високи. Странно е също и късното повишаване честотата на мозъчно-съдови инциденти (между 30-я ден и 3-та година) в ПКИ кохортата в EXCEL.

По време на конгреса на Европейското дружество по кардиология, 2019 (ESC Congress 2019), едно от най-очакваните клинични изпитвания беше SYNTAXES (SYNTAX Extended Survival Study), 10-годишните последващи резултати на SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery). В SYNTAXES^[16] са събрани данни за общата смъртност при повечето пациенти, включени в първоначалното проучване на SYNTAX. Авторите съобщават сходна преживяемост при много продължително проследяване на ПКИ, спрямо АКБ при пациенти с ЛМс. D.Thuijs, представи предварителните резултати, получени от 72.3% ($n = 1301$) от пациентите и показва незначителна разлика в преживяемостта между двете методики след 10 години от реваскуларизацията (29.4% срещу 25.6%, HR 1.17, 95% CI 0.96-1.42, $p = 0.11$). При анализа на коронарната патология в подгрупата с триклонова коронарна болест, лекувани с АКБ се установява сигнификантно по-добра преживяемост (29.2% срещу 21.9%, HR 1.43, 95% CI 1.10-1.85, $p = 0.007$), но съвсем сравнима честота на обща смъртност в подгрупата на пациентите със стеноза (29.7%, спрямо 31.9%,



HR 0.89, 95% CI 0.66-1.19, $p = 0.43$) без да се достига степен на сигнификантност. В допълнение, разликата между ПКИ и АКБ резултатите, която се явява в подгрупата с триклонова КБ, изглежда се определя от пациенти с по-сложна коронарна патология (SYNTAX Score ≥ 32), докато в подгрупата с ЛМс не се установява зависимост от степента на SYNTAX score. Освен това в ЛМс групата не се установява и сигнификантно влияние на захарния диабет върху дългосрочните резултати.

Нов мета-анализ, публикуван съвсем скоро в European Heart Journal^[17], разглежда резултатите на 4 612 пациенти с ЛМс от проучванията EXCEL, NOBLE, SYNTAX, PRECOMBAT и малко немско проучване, като показва сходна дългосрочна смъртност в двете групи (RR 1.03; 95% CI 0.82-1.30). Не се установяват значими разлики в сърдечната смърт (RR 1.03; 95% CI 0.79-1.34) и МИ (RR 1.22; 95% CI 0.96-1.56), като в проучвания с данни за процедурни и непроцедурни МИ, процедурният МИ е по-често срещан при пациенти с АКБ, докато непроцедурен МИ - по-често при пациенти с ПКИ. Рискът от повторни реваскуларизации са по-чести при ПКИ (RR 1.73; 95% CI 1.49-2.02). Няма значима разлика и в риска от инсулт (RR 0.74; 95% CI 0.36-1.50), въпреки хетерогеността на проучванията. Авторите дори отбелязват, че NOBLE показва „странна“ констатация за повишена честота на инсултите между 1 и 5 години при ПКИ, което не се наблюдава при никое друго проучване. Ако NOBLE се отстрани от данните, тогава се установява сигнификантно намаляване честотата на инсулта с ПКИ сравнено с АКБ, което се наблюдава в почти всички други сравнителни проучвания.

Този нов анализ не се определя като отговор на спора, който започна сред организаторите на проучването EXCEL, а вследствие на неотдавна публикуваните отдалечени резултати на трите най-големи проучвания за ЛМ реваскуларизация, включително 5-годишното проследяване от EXCEL и NOBLE, както и 10-годишните резултати от SYNTAX. В анализ на чувствителността, който изключва EXCEL, отново няма значима разлика в общата смъртност.

ПРЕПОРЪКИ НА НАСТОЯЩИТЕ РЪКОВОДСТВА

В препоръките на Европейското кардиологично дружество (ESC)^[5] и Американската сърдечна асоциация / Американски колеж по кардиология (ACC / АНА)^[6] се подчертава важ-

ността на кардиологичния екип при определяне на най-добрата стратегия за реваскуларизация във всеки отделен случай. Силно се насърчава определянето на риска от хирургия и ПКИ с използването на STS score, EuroScore и SYNTAX скор. Ръководствата посочват и липсата на строги рандомизирани контролирани проучвания при хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), жени и възрастни хора, което прави много трудно да се дадат категорични препоръки за най-добрата стратегия при тези обстоятелства. Въпреки че и двете асоциации определят АКБ като клас I индикация при пациенти с ЛМс и левокамерна дисфункция, становището на АНА/ACC е, че няма достатъчно данни за ползата от ПКИ, докато ESC дава клас IIb за ПКИ при пациенти с ЛК дисфункция и подходяща анатомия, освен това разширяват индикациите в последните препоръки от клас IIb за ЛМс и 3 клонова КБ в клас IA при нисък Syntax скор и IIA за интермедиерен риск.

ПКИ ТЕХНИКИ И СТРАТЕГИИ

Провеждането на качествена интервенционална ЛМ ПКИ до голяма степен се определя от опитността на екипа и оператора. Вижда се, че онези оператори, които извършват най-малко 15 ЛМ ПКИ годишно в 3 последователни години, получават по-добри резултати^[18]. ПКИ на остиума и средната трета (шафт) на ЛМ е технически по-лесна, за разлика от дисталната трета, където има риск да се компрометират остиумите на ЛАД и Сх. Когато се третира дисталният ЛМ, има съвсем различен подход. Има различни видове бифуркации, които се определят по класификацията на Medina^[19]. Тя подпомага определянето на разпределението на плаките и процедурното планиране, но не прогнозира резултатите от ПКИ. Неслучайно в консенсуса на Европейския бифуркационен клуб (ЕВС)^[11] техниките за третиране на ЛМ бифуркацията се определят в зависимост от това доколко е комплексна. Когато плаката на ЛМ обхваща само един клон (напр. Medina 1,1,0 или 1,0,1), стратегията за стентирание се препоръчва да е provisional едностентова, с цел се да покрие плаката от дисталния болен сегмент (обикновено ЛАД, в избрани случаи СХ) до ствола^[11]. При комплексните лезии, когато двата съда са значително болни, изборът на техника за стентирание е разнообразен и шансовете да се наложи да се стентират и двата клона са по-големи. Консенсусът на ЕВС е, че при истинската бифуркация може да се подходи с помощта на поетап-

на provisional техника, с потенциална възможност да завърши с двойно стентирание, при необходимост. Решението да се използва бифуркационна техника с един или два стента се определя от риска за компрометиране на остиумите на ЛАД и ЛСх. Най-добрият начин за оценка на тези съдове е с използването на образни методики като вътресъдов ултразвук (IVUS) или оптична кохерентна томография (ОСТ). Когато се използва едностентова техника и остиумът на страничния клон се компрометира с остатъчна 50% стеноза, за оценка на значимостта се използва функционално изследване с iFR (instantaneous wave-free ratio) или FFR (fractional flow reserve measurement).

ТЕКУЩИ ПРОУЧВАНИЯ

IDEAL-LM (Improved Drug Eluting Stent for Percutaneous Coronary Intervention of the Left Main Artery in a RealWorld All-comers Population), където се сравняват най-новите поколения МИС с кратка продължителност на двойна антиагрегантна терапия (ДААТ). Допълнително ще се анализира и ефективността от използване на ОСТ и дали може да се счита за стандартна процедура с много нисък риск от големи ус-

ложнения - 0.4% [ClinicalTrials.gov Identifier:NCT02303717].

Многоцентровото проучване RAIN (VeRy thin Stents for Patients with Left main AIN or bifurcation in real life) за коронарни стентове с редуцирана дебелина на стратите се превърна в една от най-важните иновации, тъй като се свързва с намален риск от тромбоза и ниска честота на TVR. Представява многоцентров регистър на пациенти, лекувани с Biomatrix flex, Xience Alpine, Ultimaster, Resolute Onyx и Synergy. Основната крайна точка са МАССЕ (смърт, МИ, TLR и тромбоза на стента) [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03544294].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Усъвършенстването на техниките на перкутанните коронарни реваскуларизации и стентовите платформи, хирургичните техники и медикаментозната терапия допринасят за значително намаляване на нежеланите сърдечно-съдови инциденти, а именно смърт, инсулт или инфаркт на миокарда след коронарна процедура. Голяма част от фокуса на големите рандомизирани проучвания се върти около МАССЕ. В студиите влиянието на повторните реваскулариза-

ции върху хоспитализациите, качеството на живот и общата смъртност остава в голяма степен все още не-добре анализирано и недооценено. Пациентите, рандомизирани в различни клинични изпитвания, отговарят на строги критерии за включване, което прави вземането на решения в реалната клинична практика предизвикателство. Внимателно погледнато, голяма част пациентите, които се срещат в ежедневната практика, не биха били включени в рандомизирано изпитване и остава да-ните да се екстраполират.

В заключение може да се обобщи, че съвременните клинични проучвания, регистри и метаанализи определяха ПКИ на ЛМС като безопасна алтернатива на АКБ особено при пациенти с нисък и интермедиерен SYNTAX скор. Тъй като ЛМ ПКИ получи признание, е наложително процедурата да бъде максимално оптимизирана с основна цел подобряване на резултатите като за това е необходимо да се повиши отговорността в подбора на пациентите, оценяването на риска, включването на интракоронарни образни методики, функционални оценки, адекватна подготовката на съда и избора на техники за стентирание.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

- Burzotta F, Lassen JF, Banning AP, et al. Percutaneous coronary intervention in left main coronary artery disease: the 13th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2018; 14(1):112–120. doi:10.4244/EIJ-D-18-00357
- Желева И, Гелев В. Реваскуларизация при стеноза – Наука Кардиология, бр.1, год.2017, стр.21-24
- Herrick JB. Landmark article (JAMA 1912). Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. By James B. Herrick. *JAMA*. 1983;250(13):1757–1765.
- Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*. 1999;99(17):2345–2357. doi:10.1161/01.cir.99.17.2345
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
- Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons [published correction appears in *J Nucl Cardiol*. 2018 May 10;]. *J Nucl Cardiol*. 2017;24(5):1759–1792. doi:10.1007/s12350-017-0917-9
- Lee MS, Kapoor N, Jamal F, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):864–870. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.072
- Boudriot E, Thiele H, Walther T, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 26;57(17):1792]. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):538–545. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.038
- Buszman PE, Buszman PP, Banasiewicz-Szkróbka I, et al. Left Main Stenting in Comparison With Surgical Revascularization: 10-Year Outcomes of the (Left Main Coronary Artery Stenting) LE MANS Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(4):318–327. doi:10.1016/j.jcin.2015.10.044
- Ahn JM, Roh JH, Kim YH, et al. Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2198–2206. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.033
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease [published correction appears in *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;368(6):584]. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961–972. doi:10.1056/NEJMoa0804626
- Mäkilä T, Holm NR, Lindsay M, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial [published correction appears in *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2742]. *Lancet*. 2016;388(10061):2743–2752. doi:10.1016/S0140-6736(16)32052-9
- Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease [published correction appears in *N Engl J Med*. 2020 Mar 12;382(11):1078]. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1820–1830. doi:10.1056/NEJMoA1909406
- Tehrani DM, Seto AH. Third universal definition of myocardial infarction: update, caveats, differential diagnoses. *Cleve Clin J Med*. 2013;80(12):777–786. doi:10.3949/ccjm.80a.12158
- Ben-Yehuda O, Chen S, Redfors B, et al. Impact of large periprocedural myocardial infarction on mortality after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting for left main disease: an analysis from the EXCEL trial. *Eur Heart J*. 2019;40(24):1930–1941. doi:10.1093/eurheartj/ehz113
- Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1325–1334. doi:10.1016/S0140-6736(19)31997-X
- Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, et al. Mortality after drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials [published online ahead of print, 2020 Mar 2]. *Eur Heart J*. 2020;ehaa135. doi:10.1093/eurheartj/ehaa135
- Xu B, Redfors B, Yang Y, et al. Impact of Operator Experience and Volume on Outcomes After Left Main Coronary Artery Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(20):2086–2093. doi:10.1016/j.jcin.2016.08.011
- Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. Una clasificación simple de las lesiones coronarias en bifurcación [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(2):183.

За един пъстър и пълноценен живот



ИАЛ № ИАЛ-41092/20.09.2019 ПО ЛЕКАРСКО ПРЕДПИСАНИЕ

FOSTER® 100/6µg / доза, разтвор под налягане за инхалация.

Дозировка за възрастни на и над 18 години:

АСТМА: 1 или 2 инхалации 2 пъти дневно.

Дозировка, поддържаща и спасяваща терапия в 1 инхалатор:

2 пъти по 1 инхалация дневно, при нужда до 8 инхалации дневно.

ХОББ: 2 пъти по 2 инхалации дневно.

рег. №20080070; дата на последна актуализация
на КХП: 20.08.2019

FOSTER® NEXThaler® 100/6µg / доза, прахов инхалатор.

Дозировка за възрастни на и над 18 години:

АСТМА: 1 или 2 инхалации 2 пъти дневно.

Дозировка, поддържаща и спасяваща терапия в 1 инхалатор:

2 пъти по 1 инхалация дневно, при нужда до 8 инхалации дневно.

ХОББ: 2 пъти по 2 инхалации дневно.

рег. №20130106; дата на последна актуализация
на КХП: 11.03.2019

Моля, преди изписването на FOSTER® и FOSTER® NEXThaler®
се запознайте с пълната информация по предписването.

Пълна информация можете да получите
от "КИЕЗИ БЪЛГАРИЯ" ЕООД, София 1330, ул. "Гюешево" №83
Бизнес център "Сердика", офис 103-105, тел./факс: 02 9201205

1. De Backer et al, J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23(3): 137-148

2. Calverley et al, Respir Med 2010; 104(12):1858-1868

3. Müller et al. BMC Pulmonary Medicine 2011, 11:40

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана
нежелана реакция чрез националната система за съобщаване: www.bda.bg



В АСТМА И ХОББ



FOSTER®

Beclometasone + Formoterol
Reach. Treat. Benefit.¹⁻³

Д. Кючуков¹,
Н. Чилингирова²,
Г. Начев¹

¹Клиника по кардиохирургия,
²Клиника по кардиология
УМБАЛ „Св. Екатерина“ -
София

Възрастта като фактор в хирургичното лечение на предсърдно мъждене

Ключови думи:
предсърдно мъждене
(ПМ), радиофреквентна
аблация (РФА), синусов
ритъм (СР), хирургично
лечение.

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-често срещаната аритмия. Възрастта на пациентите оказва голямо влияние върху развитието и патогенезата на ПМ, но освен това с напредването ѝ нараства и рискът от изява на други сърдечни заболявания, които изискват хирургично лечение. Комбинацията на ПМ и провеждането на отворена сърдечна операция се свързва с повишен риск от смърт, развитие на инсулт и прояви на сърдечна недостатъчност в ранния следоперативен период. Това налага предприемането на стратегии за възстановяване на синусовия ритъм (СР) периперативно. В популацията на пациенти ≥ 65 год. ползите не са ясно дефинирани.

Цел на настоящото проучване е да се оцени влиянието на възрастта върху резултата и усложненията от радиофреквентната аблация (РФА) на ЛП, извършена едновременно в хода на друга сърдечна операция в условията на екстракорпорално кръвообръщение при пациенти над 65 год.

Материали и методи: За периода от 2006 год. до 2018 год. е проведено проспективно проучване, в което са включени 183 пациенти с ПМ и проведена кардиохирургична интервенция с екстракорпорално кръвообръщение (ЕКК) по повод друга сърдечна увереда, от които 124 (67.7%) на възраст над 65 год. Дефинирани се две основни групи, които са композирани хронологично. Група РФА включва 99 (54.1%) пациенти, при които е извършена РФА, от тях 65 (52.4%) са над 65 г.в. и контролната група - 84 (45.9%) пациенти с ПМ, от тях над 65 г.в. - 59 (47.6%), кои-

то само са регистрирани. Те са проследени за период от 12 месеца за вида на сърдечния ритъм, смърт и други нежелани събития (ревизии за кървене, нужда от катехоламина подкрепа за повече от 48 часа, прояви на следоперативна бъбречна и дишателна недостатъчност, изискващи апаратно лечение, неврологични инциденти - изявени промени в съзнанието и транзиторни исхемични атаки).

Резултати: Установи се сигнификантна разлика между групите по отношение на успешните конверсии от ПМ в СР, в полза на РФА групата. След извършването на РФА - 89.23% възстановяват СР, срещу едва 32.2% в контролната група ($p < 0.0001$). Честотата на възстановяване и запазване на СР е сигнификантно по-висока при аблираните пациенти по време на целия период на проследяване. В тази група постоперативно се установява сигнификантно по-ниска честотата на болни, при които е необходима катехоламина подкрепа.

Заклучение: РФА извършена допълнително в хода на друга сърдечна операция е безопасна и ефективна процедура за лечение на ПМ, осигуряваща сигурна конверсия в СР при значим брой пациенти, без да увеличава крайната заболеваемост и смъртност и води до подобряване на оперативните резултати. Освен това уверено можем да заключим, че възрастта сама по себе си не може бъде противопоказание за провеждане на РФА.

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-често срещаната аритмия^[1]. Възрастта оказва голямо влияние върху неговото развитие и патогенезата, а

честотата му се увеличава пропорционално с напредване на възрастта^[1-3]. Увеличената честота на ПМ при възрастни хора е следствие от множество фактори, които в крайна

сметка определят патологичния субстрат, отговорен за възникването и стабилизирането на аритмията във времето. Състояния с висока честота в популацията над 65-год. възраст,



като артериална хипертония, дегенеративни клапни увреждания и коронарна болест са потенциални рискови фактори за възникване на ПМ. Тази връзка е добре установена и често докладвана в литературата. Диастолната дисфункция на лява камера води до повишено налягане в предсърдията и дистензия на стените им, с последващите фиброза и ремоделиране, които са патоморфологичният субстрат, отговорен за възникването и самоподдържането на ПМ^[3]. Самият процес на стареене влияе върху провеждането на електрическия импулс. Sprach et al. показаха още преди 4 десетилетия как индуцираната от стареенето фиброза води до т.нар. неравномерна анизотропия и драматичното забавяне на скоростта на проводимост (зигзаговата проводимост) в напречна посока, което дава възможност за лесно възникване на вериги в малки региони от предсърдната стена^[4,5]. Едновременно с това е добре известно, че с напредване на възрастта рискът от развитие на останалите сърдечните заболявания, голяма част от които се нуждаят от хирургична корекция, също се увеличава. Комбинацията от ПМ с каквато и да е друга сърдечна патология увеличава почти в експоненциална прогресия риска от развитие на инсулт, сърдечна недостатъчност и смъртност в ранния постоперативен период, което налага предприемането на стратегии за възстановяване на синусовия ритъм (СР) с цел подобряване на следоперативния резултат^[6]. Въвеждането на методите за хирургична аблация на ляво предсърдие (ЛП), революционизира мениджмънта на пациентите с ПМ, и безспорно повлиява заболяемостта, смъртността и прогнозата. Тези ползи не са толкова ясно дефинирани в популацията на пациентите над 65 год., поради отчетливата липса на достатъчно данни от рандомизирани проучвания, оценяващи въздействието на стратегиите за контрол на ритъм. Възстановяването на СР намалява необходимостта от антикоагулантна терапия и свързаните с нея усложнения^[7]. Аблацията може да се извърши в допълнение към други процедури в хода на всяка сърдечна операция. Въпреки това повечето хирурзи не извършват процедурата, поради опасения от увеличаване на общия хирургичен риск.

Цел на настоящото проучване е да се оцени влиянието на възрастта върху резултатите и усложненията от радиофреквентната аблация (РФА) на ЛП, извършена едновременно в хода на друга сърдечна операция в условията

на екстракорпорално кръвообращение при пациенти над 65 год.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За периода от 2006 год. до 2018 год. е проведено проспективно проучване, в което са включени 183 пациенти с ПМ и проведено кардиохирургична интервенция с екстракорпорално кръвообращение (ЕКК) по повод друга сърдечна увреда, от които 124 (67.7%) на възраст над 65 год. Средната възраст на общия брой пациенти е 63.45 (52-81) год. при медиана 64. От тях 115 (62.84%) са мъже, а 68 (37.16%) са жени.

Пациентите с ПМ отговарят на поне един от следните критерии: 1) продължителност над 6 месеца и/или неповлияващо се от максимална терапия симптоматично ПМ и/или неблагоприятни странични ефекти на антиритъмната терапия; 2) наличие на контраиндикации за дълготрайна антикоагулация; 3) преживян емболичен инцидент, въпреки максимална антиритъмна и антикоагулантна терапия; 4) ляво предсърдие (ЛП) с размери до 70 мм; 5) фракция на изтласкване на лява камера (ФИ) >30%. Всички пациенти писмено са декларирали съгласие за участие в проучването.

Дефинирани се две основни групи, които са композирани хронологично. Група РФА включва 99 (54.1%) пациенти, при които е извършена РФА, от тях 65 (52.4%) са над 65 г.в. Тя се формира след придобиването на необходимата апаратура и обхваща периода от м. 11.2012 год. до м. 12.2018 год. Контролната група обхваща 84 (45.9%) пациенти с ПМ, оперирани в периода от м. 01.2006 год. до 10.2012 год., при които поради липса на оборудване за извършване на РФА, само са регистрирани и проследени. От тях 59 (47.6%) са на възраст над 65 год.

При всички пациенти е извършена кардиохирургична операция в условията на ЕКК с клипаж на аортата и кардиоплегичен арест, постигнат с кръвна кардиopleгия, подавана анте- и ретроградно по протокола на болницата.

За провеждането на РФА е използвана една и съща система, а лезионните линии са само в ЛП. Ехографски регистрираният предоперативен диаметър на ЛП е в границите 43-62 мм, средно 59 мм. Регистрирани са седем рискови фактора - захарен диабет, тют-

тюнопушене, артериална хипертония, obezитет, хипертиреоидизъм с назначена терапия, хронично обструктивна белодробна болест и възраст над 65 год. Повече от половината болни – 62.3% са с прояви сърдечна недостатъчност, отговарящи на трети функционален клас по NYHA. Предоперативният риск е отчитан по системата Евроскор II и е средно 6.7 ± 2.3 .

Извърши се сравнение между изходните характеристики и постоперативните резултати на двете подгрупи на възраст над 65 год., както и сравняване на пациентите над и под 65 г.в.

Проследяването обхваща период от 12 месеца след операцията с контролни прегледи на третия, шестия и дванадесетия месец, на които се отчита видът на сърдечния ритъм с дълъг ЕКГ запис - 15 минути. Регистрирани са и следните следоперативни нежелани събития: смърт; ревизии за кървене; нужда от катехоламинава подкрепа за повече от 48 часа постоперативно; прояви на следоперативна бъбречна и дихателна недостатъчност, изискващи апаратно лечение; неврологични инциденти - изяви промени в съзнанието и транзиторни исхемични атаки (тежки инсулти с отпадна симптоматика не бяха отчетени в този период).

Всички пациенти бяха системно антикоагулирани следоперативно с интравенозна инфузия на хепарин в ранния период с последващо застъпване с Аценокумарол за период от минимум 3 месеца, в зависимост от вида на ритъма и наличието на механични сърдечни протези. Веднага след напускане на операционната зала при всички болни е започнато насищане с Амиодарон, последвано от поддържаща терапия за минимум три месеца. 119 болни на възраст >65 години са проследени за целия период от 12 месеца, при среден период на проследяване 11.2 месеца. Приложени са стандартни статистически методи за сравнения и проверка на хипотези. За сигнификантни се приемаха тези разлики, при които стойности на $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

Предоперативни демографски данни

Предоперативно отчетените демографски данни, основната сърдечна патология и рисковите фактори не показват наличието на сигнификантна разлика както между двете

групи, така и при съпоставяне на резултатите на субгрупите, дефинирани според границата на възрастта.

Интраоперативни характеристики

Двете групи не се различават сигнификантно по отношение разпределението по вид на основната хирургична корекция, средното време на ЕКК и клампаж на аортата.

НЕПОСРЕДСТВЕН ПОСТОПЕРАТИВЕН РЕЗУЛТАТ

Постоперативните резултати отразяват характеристиките на пациентите в рамките на първия следоперативен месец. Регистрирането на показателите е ежедневно по време на болничния престой, а след изписването са отчитани данните от прегледите, проведени в рамките на месеца. Регистрирани са сърдечният ритъм, нежелани събития и антиаритмичната терапия.

Установи се сигнификантна разлика между групите по отношение на успешните конверсии от ПМ в СР, в полза на групата на РФА. След извършването на РФА – 89.23% от групата на аблираните възстановяват СР, срещу едва 32.2% в контролната група ($p < 0.0001$). Обратно, близо 70% от пациентите в контролната група остават в ПМ след операцията, което е с близо шест пъти повече от абсолютния брой в групата на аблираните.

Сравнението между групите не показва наличие на сигнификантни разлики по отношение развитието на остра бъбречна недостатъчност (ОБН), дихателна недостатъчност (ДН), процент ревизии за кървене и развитие на неврологична симптоматика. Нуждата от катехоламинава поддръжка в следоперативния период, обаче, е сигнификантно по-ниска в групата на аблираните (Табл. 1).

ПРОСЛЕДЯВАНЕ

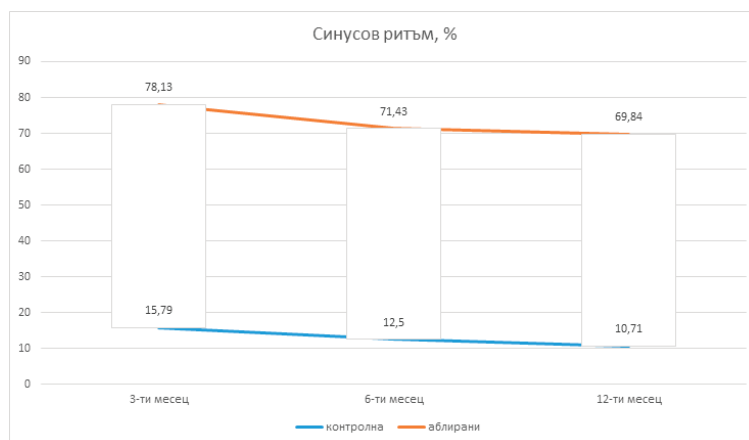
Проследяването се провежда в амбулаторни условия. В групата на РФА пълно проследяване до 12 месеца е осъществено при 63 пациенти, един починал в ранния следоперативен период и един отказал прегледи след 6-ия месец. До края на периода на проследяване са изследвани 56 болни от контролната група, тъй като двама са починали и един е прекратил посещенията след първия месец. Не са открити сигнификантни разлики между двете групи, разделени според възрастовата граница 65 год. както по отношение на

	Катехоламини	ОБН	НУ	ДН	Ревизии
Аблирани 65	25 (38.5%)	2 (3.08)	3 (4.62%)	4 (6.16%)	2 (3.08%)
Контролна 59	54 (91.26%)	3 (5.07%)	4 (5.07%)	4 (6.76%)	1 (1.69%)
P	0.005	NS	0,08	NS	NS

Табл. 1

Следоперативни усложнения

Съкращения: ОБН - остра бъбречна недостатъчност, НУ - нерологични усложнения, ДН - постоперативна дихателна недостатъчност



Фиг. 1

Проследяване за СР

предоперативните променливи, така и в резултатите.

Резултатите по отношение успешното запазване на СР са представени на Фиг. 1, като отчетените разлики между групите останаха статистически значими в периода на проследяването и бяха изцяло в полза на групата на аблираните.

Двете групи не се различават значимо според процента на починалите, един в групата на РФА и двама в контролната група. По един болен от всяка група е починал в ранния следоперативен период, с картина на ниско-дебитен синдром, без връзка с извършването на аблация. Вторият починал в контролната група е пациент с митрално клапно протезиране и персистиращо ПМ, починал в друга болница с картина на тежък инсулт, по данни на близките.

ДИСКУСИЯ

Освен факта, че възрастта над 65 год. е рисков фактор за възникване на ПМ, тази популация е най-уязвимата на краткосрочните и дългосрочните му усложнения като инсулт и сърдечна недостатъчност, още повече при пациенти с доказано съпътстващо сърдечно заболяване, индицирано за хирургична ко-

рекция. Следоперативното наличие на ПМ е идентифицирано, като независим предиктор за увеличена периперативна смъртност, и значително компрометиращ резултата и прогнозата от извършването на сърдечна операция.

Основната полза от извършването на допълнителна РФА при тези болни е възстановяването на синусов ритъм, водеща до множество положителни последствия, като намален периперативен риск, отпадане на нуждата от доживотна антикоагулация и намаляване на свързаните с нея допълнителни рискове, особено ясно разграничими в популацията на пациенти над 65-годишна възраст. Доказва се подобряване на помпената функция на лява камера, подобряване качеството на живот и най-вече значимо намаляване на риска от инсулт, периферни емболии и свързаната с тях смъртност.

Настоящото проучване показва задоволителни резултати от допълнителното извършване на РФА в хода на сърдечна операция. Честотата на конверсия в СР при нашите пациенти на възраст ≥ 65 години е сравнима с тази, публикувана в други подобни изследвания^[8,9]. Постигнатият висок процент на конверсия (89.23%) в ранния следоперати-

вен период спада с около 10% до края на проследяването, като кривата е по-стръмна до шестия месец, след което се установява в нивото около 70%. Амiodарон е предписван на всички пациенти след операцията, но възстановяването на СР в контролната група се отчита в сигнификантно по-малък брой болни, както в нашето проучване, така и в литературата^[10]. Предоперативните размери на лявото предсърдие и ФИ под 30% са независими предиктори за рецидив на ПМ след извършване на РФА, и поради тази причина ние сме рестриктивни по отношение на критериите за включване, отнасящи се за предоперативния диаметър на ЛП и ФИ^[11,12]. Choi JB и съавт. и Gillinov AM и съавт. публикуваха намалена честота на рецидивите при пациенти, подложени на допълнително редуциране на размерите на ЛП. Обемът на умерено разширеното ЛП (65-75 mm) може да бъде достатъчно намален, относително лесно, чрез резекция на част от задната стена (между долните белодробни вени и митралния ринг) и ухото. В случаите с гигантското ляво предсърдие (>75 mm), може да се добави и резекция на участък от стената, разположен между левите и десни пулмонални вени, както и дясната ЛП-стена^[12, 13]. В настоящото проучване се наблюдава само един случай, суспектен за масивен емболичен инсулт при пациент от контролната група, завършил фатално; отчете се една транзиторна исхемична атака пак при пациент от контролната група, а останалите неврологични усложнения представляват леки и умерени степени на нарушение на съзнанието, в пропорция сходна на тази при сърдечни операции на пациенти без ПМ. Ad et al.^[14] съобщават, че добавянето на антиаритмична процедура при пациенти на възраст над 75 години не увеличава оперативния риск. Следователно възрастта не бива да е самостоятелен дискриминиращ фактор при вземане на решение за нейното извършване.

Въпреки позитивните данни, от вече достатъчен брой публикации, препоръчващи извършването на РФА, тя все още не е навлязла широко в практиката, особено в Бъл-

гария. Вероятно поради факта, че повечето заглавия отразяват резултатите на малки групи пациенти, оперирани в един център. Нужни са резултати от мултицентрови рандомизирани контролирани проучвания, които да прецизират индикациите и обема на процедурата. Специално за нашата страна, която е на водещите позиции по относителен брой на инсултите, е необходимо сравнително бързо достигане на достатъчен брой центрове и хирурзи, прилагащи процедурата.

Също толкова важно е и формирането на интердисциплинарни екипи между електрофизиолози и хирурзи, което ще позволи да се разширят показанията за извършване на операцията, и допълвайки се взаимно, в крайна сметка да подобрят крайните си резултати.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Проучването има много ограничения, на първо място липсата на рандомизация, последвано от хронологичното формиране на групите и рестриктивната рамка на индикациите, която изключва пациенти с висок оперативен риск, ниска ФИ и екстремно дилатирани предсърдия. Трябва да се отбележи и фактът, че в периода на проследяване беше регистриран ЕКГ запис само от контролния преглед, което не може напълно категорично да докаже вида на сърдечния ритъм извън тези епизоди. Въпреки това, поради дефинитивните стойности на резултатите, добавянето на РФА в хода на всяка сърдечна операция при пациент с ПМ, може да се препоръча с достатъчна степен на сигурност.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

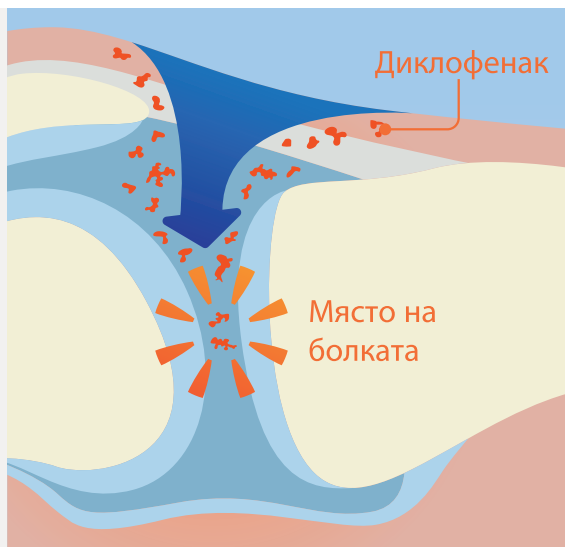
РФА, извършена допълнително в хода на друга сърдечна операция е безопасна и ефективна процедура за лечение на ПМ, осигуряваща сигурна конверсия в СР при значим брой пациенти, без да увеличава крайната заболеваемост и смъртност и води до подобряване на оперативните резултати. Освен това уверено можем да заключим, че възрастта сама по себе си не може бъде противопоказание за провеждане на РФА.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

- Go A S, Hylek E M, Phillips K A, Chang Y, Henault L E, Selby J V, Singer D E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001 May 09;285 (18):2370-5. [PubMed] [Google Scholar]
- Lloyd-Jones Donald M, Wang Thomas J, Leip Eric P, Larson Martin G, Levy Daniel, Vasan Ramachandran S, D'Agostino Ralph B, Massaro Joseph M, Beiser Alexa, Wolf Philip A, Benjamin Emelia J. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation. 2004 Aug 31;110 (9):1042-6. [PubMed] [Google Scholar]
- Rosenberg Michael A, Manning Warren J. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. Circulation. 2012 Nov 06;126 (19):2353-62. [PubMed] [Google Scholar]
- Spach M S, Dolber P C. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. Circ. Res. 1986 Mar;58 (3):356-71. [PubMed] [Google Scholar]
- Spach Madison S, Heidlage J Francis, Dolber Paul C, Barr Roger C. Mechanism of origin of conduction disturbances in aging human atrial bundles: experimental and model study. Heart Rhythm. 2007 Feb;4 (2):175-85. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Cox JL. Intraoperative options for treating atrial fibrillation associated with mitral valve disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122:212-5. doi: 10.1067/j.mtc.2001.116941. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Quader MA, McCarthy PM, Gillinov AM, et al. Does preoperative atrial fibrillation reduce survival after coronary artery bypass grafting? Ann Thorac Surg. 2004;77:1514-22. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2003.09.069. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Park WK, Lee JW, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH. Outcomes of surgical atrial fibrillation ablation: the port access approach vs. median sternotomy. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;45:11-8. doi: 10.5090/kjtc.2012.45.1.11. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Kim JS, Lee JH, Chang HW, Kim KH. Surgical outcomes of Cox-maze IV procedure using bipolar irrigated radiofrequency ablation and cryotherapy in valvular heart disease. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;44:18-24. doi: 10.5090/kjtc.2011.44.1.18. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Lee SH, Kim JB, Cho WC, et al. The influence of age on atrial fibrillation recurrence after the maze procedure in patients with giant left atrium. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141:1015-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.036. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Choi JB, Kim JH, Cha BK. Outcome of concomitant Cox maze procedure with narrow mazes and left atrial volume reduction. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;47:358-66. doi: 10.5090/kjtc.2014.47.4.358. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Gillinov AM, Sirak J, Blackstone EH, et al. The Cox maze procedure in mitral valve disease: predictors of recurrent atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130:1653-60. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.07.028. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Ad N, Holmes SD. Prediction of sinus rhythm in patients undergoing concomitant Cox maze procedure through a median sternotomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148:881-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.04.050. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Ad N, Henry L, Hunt S, Holmes SD, Halpin L. Results of the Cox-Maze III/IV procedure in patients over 75 years old who present for cardiac surgery with a history of atrial fibrillation. J Cardiovasc Surg (Torino) 2013;54:281-8. [PubMed] [Google Scholar]

Волтарен Форте 2,32% Гел намалява възпалението и осигурява продължително облекчаване на болката до 12 часа*

Над половината хора на възраст над 55 години изпитват болки в ставите¹



Волтарен Форте 2,32% Гел
би могъл да е решението

Над 70% от пациентите съобщават за
намаляване на интензитета на болката след
използване на Волтарен Форте 2,32% Гел

Диклофенак за локално приложение: допълнително удобство, намален риск



или



100 г осигуряват на пациентите 12 дни облекчение на
болките в ставите без прием на таблетки^{2,3†}

*Приложен 2 пъти дневно - сутрин и вечер.

† ≥ 50% намаляване на болката при движение в проучване на болка вследствие навяхване на глезена между ден 1 и 5.

‡ В ден 5 и 8 проучване на болка вследствие навяхване на глезена.

|| При диклофенак за локално приложение има повишен риск от леки дерматологични нежелани лекарствени реакции (напр. кожни раздразнения), но те не са сериозни и са обратими.^{11,15}

† Изчисления на базата на броя дози, а не на ефективността. Дозите на Волтарен Форте 2,32% Гел са изчислени, като два пъти на ден, по 4 г гел за едно приложение, водещи до 12 дни лечение с една туба от 100 г. Фразата „без прием на таблетки“ се отнася до лекарствената форма за локално приложение на този продукт спрямо лекарствени форми за перорално приложение на алтернативни лекарства за облекчаване на болката, и не означава, че пациентите никога няма да имат причина паралелно с това да използват перорални лекарства.

OTC (over-the-counter) = без лекарско предписание

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба
Трябва да се има предвид вероятността от поява на системни нежелани реакции (такива, асоциирани с формите на диклофенак за системно приложение) при прилагане на ВОЛТАРЕН ФОРТЕ 2,32% Гел в по-високи дози и за по-продължителен от препоръчания период.

ВОЛТАРЕН ФОРТЕ 2,32% Гел трябва да се поставя само върху здрава и интактна кожа (при липса на отворени рани или наранявания). Не трябва да влиза в контакт с очите или лигавици и не трябва да се поглъща.

Да се преустанови лечението, ако се развие кожен обрив след прилагането на лекарствения продукт.

ВОЛТАРЕН ФОРТЕ 2,32% Гел може да се използва с неоклузивни превръзки, но не и с оклузивни превръзки, спиращи достъпа на въздух.

Информация за помощните вещества

ВОЛТАРЕН ЕМУЛГЕЛ 2,32% Гел съдържа:

• Пропиленгликол, който може да предизвика дразнене на кожата.

• Бутилхидрокситолуен, който може да причини локални кожни реакции (например контактен дерматит) или дразнене на очите и лигавиците.

Волтарен Форте 2,32 % гел е лекарство без лекарско предписание за възрастни и юноши над 14 години. Съдържа диклофенак диетиламин. За подробна информация, относно противопоказания, специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, както и нежелани лекарствени реакции, запознайте се с пълния текст на кратката характеристика на продукта (KX1-BG/MA/MP-49170-2 30.12.2019) на официалната страница на ИАЛ (www.bda.bg).

Притежател на разрешението за употреба: GlaxoSmithKline Dunganvar Limited, Ирландия

За повече информация: GSK Consumer Healthcare, тел. 02/9531034

Търговски марки, притежавани или лицензирани от групата компании GSK.

©2020 Групата компании GSK или техен лицензиотател.

Безопасността на пациентите е от първостепенно значение за ГласкоСмитКлайн. Ако считате, че сте наблюдавали нежелана лекарствена реакция, преозирание или неправилна употреба, ако междувременно е настъпила бременност, ако сте наблюдавали неочаквана полза или липса на ефект, моля да се свържете с нас на телефон: (02) 953 10 34/ факс: (02) 950 56 05. Моля съблюдавайте също изискванията за доказване на нежелани лекарствени реакции към Изпълнителна агенция по лекарствата.

Референции

1. GSK. Global Pain Index, 2017 (data on file); 2. Voltaren Diclofenac Diethylamine Gel (Tube and/or Dispenser).

Core data sheet, 2016.

3. Predel HG, et al. Med Sci Sports Exerc 2012;44:1629-36.

PM-BG-VOLT-20-00016

И. Желева-Кючукова,
В. Гелев
Клиника по кардиология,
„Аджибадем Сити Клиник
МБАЛ Токуда“ - София

Роля на ротационната атеректомия в съвременната интервенционална кардиология

Ключови думи:
коронарна калциноза,
перкутанна коронарна
интервенция (ПКИ),
ротаблация (РА).

Перкутанните коронарни интервенции (ПКИ) на тежко калцирани лезии са предизвикателство за всеки интервенционален кардиолог, отнесено не само към дългосрочните резултати с развитието на рестеноза и необходимостта от повторна реваскуларизация, но и с непосредствения процедурен успех. Счита се, че близо 20% от пациентите, подложени на ПКИ, имат умерена към тежка коронарна калциноза^[1]. Използването на ротаблационната техника се развива във времето, и докато в началото основна цел е максималната редукция или изцяло премахване на плаката, то съвременното приложение се свързва само с достатъчна модификация на плаката, която да даде възможност за адекватна балонна дилатация и оптимално експандиране на стент. Така след години клиничен и интервенционален опит се създават настоящите практики за ротационна атеректомия или ротаблация (РА), с използване на по-малки размери бърове, по-кратки рънове и др., което води до значително повишаване на процедурната безопасност и намалява процента на усложненията. Цел на този обзор е да се разгледат принципите, клиничните показания, съвременните доказателства, техническите съображения и усложненията, свързани с използването на ротаблация в катетеризационната лаборатория.

ИСТОРИЧЕСКО РАЗВИТИЕ НА РОТАЦИОННАТА АТЕРЕКТОМИЯ

В 43-годишната история на интервенционалната кардиология, РА присъства в ¾ от нея (32 години). След като Андреас Грюнтциг извършва първата перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (ПТКА), използвайки обикновен балонен катетър в Цюрих през 1977 г., перкутанната реваскуларизация за обструктивна коронарна болест се развива значително. Първоначално индикациите за провеждане на ПТКА са силно ограничени само за пациентите с къси, концентрични, некалцирани лезии в проксималните артериални сегменти^[2]. Впоследствие, с развитието на технологиите и появата на стентовете през 1986 г., както и натрупването на достатъчно опит, перкутанната коронарна интервенция (ПКИ) се наложи като безопасна процедура и алтернатива на байпас хирургията. Едно от сериозните постижения в историята на интервенционалната кардиология е въвеждането на РА от Дейвид Аут и колеги на 6 януари

1988 г., като първоначалната цел е била механично отстраняване на атеросклеротичната плака^[3]. Системата за ротационна атеректомия, известна като Rotablator®, се комерсиализира от Heart Technology и получава одобрение на FDA през 1990 г. за употреба при интервенции на периферни артерии, а през 1993 г. за коронарните артерии. Впоследствие през 1996 г. системата се придобива от Boston Scientific (Natick, MA, САЩ), които продължават да я предлагат на пазара и поддържат продукта по целия свят.

РА добива голяма популярност през 90-те години на XX век, като достига до 7% от процедурите в САЩ и 3% във Франция. След 2000 г. първоначалният ентузиазъм е потиснат след редица публикации и съобщения за висок процент на рестеноза в ерата на обикновените метални стентове (ОМС) и в Европа се наблюдава значителен спад в прилагането на РА до под 0.5% на година^[4]. С увеличаване популацията на застаряващото

население и коморбидността на пациентите, насочени за ПКИ, води до естествено възраждане на интереса към „добрата, стара“ РА с повишен фокус върху оптимизиране на техниката. Към 2015 г. прилагането на РА в Европа и САЩ варира от 1 до 3% от всички проведени ПКИ^[5].

ОПИСАНИЕ НА СИСТЕМАТА ЗА РА

Системата за ротационна атеректомия (Rotablator® или Rotational Atherectomy System (Boston Scientific Corporation, Natick, MA, USA) се състои от няколко компонента (Фиг. 1):

1) дълъг катетър, който в единия си край има малка овална метална структура - бър, чийто дистален връх е с диамантено покритие. Шафтът на катетъра се разполага в тефлонова обвивка, за да се предотврати нараняване на тъканите, причинено от въртенето, а също така играе ролята на канал за протичане на охлаждащ промивен разтвор. Задният край на катетъра се свързва с 2) устройство, наречено авансър (от англ. advance

– напредвам), което позволява на оператора да придвижва бър напред и назад. Той съдържа въздушна турбина и се свързва към 3) външна конзола, която напompва въздух в турбината чрез пневматичен маркуч, за да се осигури въртенето на бър. Конзолата освен това служи за контрол на оборотите и регулиране подаването на въздух. Цялата система се активира от 4) крачен педал, който позволява на оператора да определи стартирането и продължителността на аблационния процес.

ПРИНЦИПИ НА ДЕЙСТВИЕ

РА процедура е разработена въз основа на два основни принципа. Първият е принципът на „диференциално рязане“ (от англ. differential cutting), който се определя от особеността на елипсовидния бър с диамантен връх да премахва твърдата калцирана (нееластична) тъкан. Бърът преминава през калцираната плака, въртейки се със скорост от 140 000 до 180 000 об./мин. и напредва през лезията по водача. Когато бърът и твърдата тъкан осъществяват контакт, по повърхността на калцираната плака се образуват микрофисури, които са в основата на този принцип. Интересното е, че меки плаки или здрава тъкан не могат да се аблират, тъй като са еластични и подвижни, докато твърдата и калцираната плака е фиксирана и не може да се измества. За разлика от балонната дилатация, която често причинява дисекции на интимата и медията при калцираните лезии, РА води до по-малко нараняване на тъканите и загладяване на повърхностите, както и запазва правилната цилиндрична геометрия на лумена съда^[6].

Вторият принцип на РА е „ортогонално изместване на триенето“. Изразява се в това, че при високи скорости на въртене (>60 000 об./мин.), настъпва промяна в ефективното триене в една посока между две плъзгащи се повърхности, което се получава в резултат на движение между тях, в равнина перпендикулярна на тази посока. Това улеснява лонгитудиналното движение на устройството и триенето, което възниква, когато повърхностите са в контакт, на практика се елиминира. Наличието на водач, по който се придвижва абразивния бър, спомага за коаксиалното разположение на върха му спрямо съдовата стена, но въпреки това изкривяването на водача при много тортуозни съдове или ангулирани сегменти предразполага за възник-



Фиг. 1
Ротаблационна система - ротаблатор (от www.bostonscientific.com)

ването на дисекции или перфорации след аблация. При по-високи скорости (>100 000 об./мин.) аблираната атеросклеротична плака се разпрашава на микрочастици с диаметър 5-10 микрометра, достатъчно малки, за да преминат през капилярите и да се фагоцитират от ретикуло-ендотелната система в черния дроб, далака и белия дроб^[6].

МОДИФИКАЦИЯ НА ПЛАКАТА ИЛИ НАМАЛЯВАНЕ/ПРЕМАХВАНЕ НА ПЛАКАТА

През годините акцентът на използването на РА се измести от debulking (от англ. намаляване обема) до минимално модифициране на плаката с цел да се улесни последващата ПКИ и адекватното апозирание на стента. Преходът се обуславя от резултатите от проучванията STRATAS^[7] и CARAT^[8]. Тези изпитвания сравняват агресивната РА стратегия с използване на максимално големи размери бърове спрямо съдовия лумен (burr-to-artery ratio >0.7) за постигане на максимална редукция на плаката срещу стандартната (burr-to-artery ratio <0.7). Резултатите показват, че агресивната стратегия се свързва с по-висока честота на ангиографски усложнения, повторна реваскуларизация и перипроцедурно повишаване на миокардната креатининфосфокиназа (СРК-МВ), сравнено със стандартната стратегия, без клинични предимства по отношение на процедурен успех или адекватно разширяване на лумена на съда. Тази промяна в подхода позволи използването на по-малки размери бърове, водещи катетри и интродюсери, без да се нарушава клиничната ефективност.

ИНДИКАЦИИ И ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Настоящата основна индикация за провеждане на РА е модифициране на силно калцирани де ново коронарни стенози, които е малко вероятно да се разширят адекватно с балонна

ангиопластика, и съответно да позволи добра апозиция на стент. Тежка коронарна калциноза традиционно се регистрира на флуороскопия, но е доказано, че флуороскопията е по-малко чувствителна при откриване на калций в сравнение с интраваскуларния ултразвук (англ. intravascular ultrasound – IVUS)^[9]. Коронарната калциноза при флуороскопия се определя като рентгено-позитивно опалесциране на съдовата стената при нативна графия (без впръскване на контраст), включващо и двете страни на артериалната стена. В литературата се среща ангиографски скор на Mori S и сътр.^[10], съответно: 0 - не се визуализира калций; 1 - точковидни калцификати; 2 - линеен калцификат от едната страна на артериалния лумен; 3 - линеен калцификат от двете страни на артериалния лумен, визуализиращ се в една проекция; 4 - линеен калцификат от двете страни на артериалния лумен, визуализиращ се във всички проекции; 5 - масивна и плътна калциноза по протежение на съда.

Калций силно отразява ултразвука, така че при IVUS изследване коронарната калциноза се представя като ярък, хиперехогенен депозит с резки очертания и със съответно акустично засенчване, резултат от заглушаване на сигнала от по-дълбоките структури. В първите хистологични изследвания се установява, че IVUS изследването е с висока чувствителност (90%) и специфичност (100%) за потвърждаване наличието на големи плътни калциеви отлагания или микрокалцификати. При наличие, обаче, на малки петна на калций (<50 μm), които са под IVUS резолюцията (100 до 200 μm) те не се визуализират. Наличието на микрокалцификати е основният източник на несъответствие между откриването на калций чрез IVUS, сравнено с хистологично изследване^[11]. В >5% от случаите с IVUS не се открива калций, когато той е маскиран от голямо некротично ядро, предизвикващо заглъхване на ехо сигнала. Оптичната кохерентна томография (англ. optical coherence tomography – OCT) има по-висока разделителна способност (10 до 20 μm) и все по-често се използва за диагностични цели. OCT измерва обратното разсейване на светлината и открива калция като зона с лош сигнал с добре очертани граници. Освен регистрирането на калциевата дъга и дължина, OCT може да оцени нейната дебелина, площ и обем, тъй като за разлика от IVUS, светлинният сигнал може да проникне в калцирани отлагания. OCT мерките на коронарната

калциноза, предполагащи недобра апозиция на стента са: дължина на калциевото отлагане >5 mm; дъга >180° и максимална дебелина >0.5 mm^[11]. Подобно на IVUS, повърхностното натрупване на липиди може да маскира основната калцификация поради затихването на сигнала. В крайна сметка както IVUS, така и OCT са еднакво ефективни за характеризиране на калцификация в ex vivo съдови образи, като това има значение при избор на стратегия. РА може да се използва изначално при наличие на тежка калциноза или като втори-чен подход (т.нар. спасителна РА) след неуспешна дилатация на лезията с балон. Въпреки че дългосрочните резултати са сходни между началната спрямо спасителната РА, плановата РА се свързва с по-кратко процедурно и рентгеново време, по-малко количество контраст и по-малка честота на вътреболнични големи усложнения^[12].

СПЕЦИФИЧНИ ГРУПИ ЛЕЗИИ

Има определени специфични за лезията съображения при използване на РА. При пациенти с калцирани бифуркационни лезии, РА може да бъде полезна, тъй като при интервениране на бифуркационните плаки може да се наблюдава ефектът на изместване на плаката, което от своя страна води до остра оклузия на страничния клон и затруднения в пласирането на стент. Когато калций е наличен само в главния клон, е достатъчно да се ротаблира само той. РА на страничния клон е уместно да се обмисли, когато този клон е значим и с диаметър >2.5 mm, има тежка калциноза и лезията не може адекватно да се дилатира. Ключов момент при РА на главния и страничния клон е, че тя се провежда последователно и е задължително отстраняването на водача от другия клон, поради риска от скъсването му при ротацията на бъра. Така разклонението, което остава без водач, е незащитено и съществува риск от остра оклузия^[13]. Като се има предвид, че стволът на лявата коронарна артерия (от англ. left main – LM) – LM е най-голямата бифуркация в коронарното дърво, РА предоставя ефективна възможност за лечение на пациенти с калциноза на непротектирана стволова стеноза (НЛМС) на лява коронарна артерия. В регистъра ROTATE, въпреки че не се установяват разлики в честотата на вътреболничните големи сърдечни усложнения (от англ. major adverse cardiac events -MACE) при провеждане на РА при НЛМС (n = 86) и протектираната ЛМС (n = 962) (5.8% срещу 8.0%; p = 0.47), едногодишният MACE е по-висок в групата с НЛМС

(26.4% срещу 14.9%; $p = 0.002$), до голяма степен обусловен от по-високата честота на повторна реваскуларизация на същата лезия (от англ. target lesion revascularization – TLR) (20.3% срещу 12.7%; $p = 0.05$)^[12].

При хронични тотални оклузии (от англ. chronic total occlusion - CTO), при които балоните не могат да преминат през лезията, или не могат да се отворят добре, въпреки успешното преминаване на водача, РА може да се използва за модификация на лезията след смяна с ротаводач по микрокатетър^[14]. Друга РА техника, която се прилага при CTO интервенциите, е, когато водачът е напреднал субинтимално дистално в съд, поради невъзможност за пенетрация на проксималната шапка. В тези случаи след смяна с ротаводач, чиято рентгенопозитивна част се разполага в това пространство, се извършва внимателна аблация в областта на проксималната шапка. Тази техника не се препоръчва рутинно, поради повишения риск от коронарна перфорация^[5]. РА не се препоръчва за рутинна употреба при дегенерирани венозни графтове или тромби, въпреки че е описана успешната употреба при неразширяващи се калцирани лезии на графтове^[6,14]. Няма абсолютни противопоказания за провеждане на РА. Съществуват относителни такива, като например липса на кардиохирургия на място, тежка триклонова коронарна болест или НЛМС, тежка левокамерна дисфункция, ангулация на лезията >450 и дължина на лезията >25 мм, въпреки че при всички тези състояния се съобщава за успешна употреба на РА. РА също успешно се прилага при неоптимално експандирани стентове, но все още липсва консенсус за лечение на резистентни на дилатация ИСР с РА. В ретроспективен анализ на 200 пациенти, подложени на РА за ИСР, честотата на TLR при 12-месечно проследяване е по-ниска при балонната ангиопластика с медикамент излъчващ балон (МИБ) (27.3%) в сравнение с конвенционален балон (40.7%) или имплантацията на медикамент излъчващ стент (МИС) (35.0%), което предполага, че за тежка фор-

ма на ИСР, изискваща РА, ангиопластика с МИБ след това може да бъде най-ефективният вариант за лечение^[15]. Независимо от това, аблация на стента трябва да се прилага с изключително внимание от опитни оператори.

КЛИНИЧНИ ДОКАЗАТЕЛСТВА ЗА ЕФЕКТИВНОСТТА НА РА

В ерата на балонната ангиопластика, проучванията показват, че след РА честотата на рестеноза е приблизително 40%, което е подобно, ако се използва само балон^[4]. С въвеждането на ОМС, използването на РА при калцирани лезии се свързва с по-голям процедурен успех и тенденция към по-ниска честота на рестеноза, но абсолютните проценти са между 20% и 30%^[16]. С появата на МИС честотата на рестенозата и повторните реваскуларизации намалява като цяло. Няколко проучвания отчитат благоприятни средносрочни и дългосрочни резултати при имплантация на МИС след предшестваша РА, като честотата на повторната реваскуларизация при 1- и 2-годишно проследяване пада <10%^[17]. В проучването ROTAXUS (The Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease Trial) са рандомизирани 240 пациенти с комплексна калцирана коронарна патология в съотношение 1:1, съответно РА спрямо конвенционалната балонна ангиопластика преди имплантацията на МИС. По-добри процедурни резултати се установяват в групата с РА и по-често кросоувър в групата с конвенционална терапия. Въпреки първоначалното постигане на по-голям лумен ($p = 0.01$) при пациентите, третирани с РА, при проследяване късната редукция на лумена (in-stent late lumen loss) е по-висока в групата с РА ($p = 0.04$). Рестенозата в двата края на стента, повторната реваскуларизация, дефинитивните стент тромбози и честотата на MACE са сходни в двете групи. Ограниченията на изпитването включват липсващо ангиографско проследяване при приблизително 20% от пациентите и включване на >50% пациенти с не толкова тежка коронарна калциноза. Въз-

основа на резултатите от ROTAXUS, използването на РА за подготовка на калцирани коронарни лезии не доказва предимства в рутинното приложение на метода^[18]. В друго проучване - PREPARE-CALC (The contemporary Comparison of Strategies to PREPARE Severely CALCified Coronary Lesions Trial) са рандомизирани 200 пациенти с тежко калцирани коронарни лезии, като се сравняват две групи - едната включва тези, третирани с РА, а другата - със специални балони с режещ или напукващ калция ефект – cutting или scoring, последвани от имплантация на последно поколение сиролимус излъчващ стент Orsiro (Biotronik AG). Подобно на ROTAXUS, процедурният успех е по-често срещан в групата с РА (98% срещу 81%). След 9 месеца in-stent late lumen loss не се различава съществено между двете групи ($p = 0.21$). Честотата на повторната реваскуларизация, както и дефинитивната или вероятната стент тромбоза е много по-ниска, спрямо предходни съобщения, като не се установява и разлика между групите. В заключение, провеждането на РА преди имплантирането на МИС при тежка калциноза на коронарните артерии е методика с голям процедурен успех, без съществена редукция на лумена при дългосрочно проследяване^[19].

ТЕХНИЧЕСКИ ОСОБЕНОСТИ

Съдов достъп

Основен момент при избора на подходящ съдов достъп при всяка интервенционална процедура е, освен осигуряването на удобство и успех, и преценяването на риска от кървене и съдови усложнения. Така е и при провеждането на РА. Стандартна 6 френча водеща система е достатъчна за изпълнение на РА с размери на бърда до 1.75 мм. За размери ≥ 2.0 мм е необходима система от 7 Fg или по-голяма. Следователно, повечето случаи, изискващи РА, могат да се извършват с трансрадиален достъп, който доказано се свързва с по-малко усложнения, свързани с кървене.^[20] Изборът на водещ катетър зависи от анатомията на съда и стабилността, която ще осигурява по време на процедурата.

Използването на по-големи водещи катетри, дълбоката им интубация, както и използването на спомагащи guiding extension катетри са все методи за подобряване и увеличаване стабилността на системата.

Водачи

Ротаводачите се предлагат в две версии, стандартната Floppy и Extra Support. И двата водача са с дължина 325 см и са с диаметър 0.009 инча, изтънени до 0.005 инча и завършат с връх с диаметър 0.014 инча. Задебелен край на водача предотвратява преминаването на бърта дистално извън него^[14]. Floppy водачът е по-гъвкава, с по-дълга изтънена част (над 13 см) и по-къс връх (2.2 см). Това позволява по-малко изпъване на съдове и промяна в геометрията, като позволява атеректомия при по-тортуозни съдове. Extra support водачът е с по-къса изтънена част (над 5 см) и по-дълъг връх (2.8 см). С него съдовете се изпъват и е по-подходящ при по-малко изкривени съдове, аорто-остиялни лезии и лезии дистално в съдовете. Този вид водач рядко се използва в рутинната практика. Въпреки че през лезиите директно може да се премине с ротаводач, повечето експерти препоръчват първо пласиране на стандартен коронарен водач и след това смяна с ротаводач с помощта на микрокатетър. Както се спомена по-горе, по-малките размери бърта със съотношение $\text{burr-to-artery} < 0.7$ имат не само сходен ангиографски и процедурен успех, сравнено с по-големите, размери, но се регистрират по-малко усложнения, по-малки стойности на СРК-МВ постпроцедурно, използване на по-малки интродусери и водещи катетри^[7,8]. За повечето съдове с диаметър $< 3 \text{ mm}$ е достатъчен един единствен бърт с размер 1.5 mm, а за съдове с диаметър $> 3 \text{ mm}$ - 1.75 mm. При наличието на екстремна тортуозност и ангулация, при дълги сегменти с тежки дифузни промени или невъзможност за преминаване на микрокатетър през лезията, може да се предприеме стъпаловиден подход, като се започва внимателното с бърт 1.25 mm и последващо увеличаване на диаметъра^[5,6,14]. Идеалната скорост на въртене се препоръчва да бъде около 140 000 до 180 000 оборота в минута, като по-ниските скорости се свързват с по-голям риск от заклещване на бърта, а по-високите скорости - с по-голямо активиране на тромбоцитите. Проучване, включващо 100 пациенти с коронарна калциноза, рандомизирани в група с нискооборотен режим (140 000 об./

мин.) или високооборотен (190 000 об./мин.) режим на РА, не показва разлика в честотата на забавен дистален кръвоток (slow flow) или перипроцедурен МИ, което предполага, че високооборотната РА може да се използва безопасно с подходяща техника, когато е необходимо^[21]. Визуалната, тактилната и слуховата обратна връзка създават известно усещане за резистентност при прогресия на бърта през стенозата. Пациентите, подложени на РА, трябва да получат антитромбоцитна терапия както при стандартни ПКИ протоколи. Гликопротеин IIb/IIIa рецепторни антагонисти, за които по-рано се считаше, че намаляват перипроцедурното повишаване на СРК-МВ и slow flow феномена, вече не се препоръчват рутинно, но прилагането им може да се разглежда за всеки отделен случай^[5,6,14].

ВРЕМЕНЕН ЕЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛАТОР (ВЕКС) – ВРЕМЕНЕН ПЕЙСМЕЙКЪР (ВРМ)

Традиционно поставянето на ВЕКС при РА на дясната коронарна артерия (ДКА) или доминантна лява циркумфлексна (ЛЦх) артерия се считаше за задължително, поради риска от развитие на преходни проводни нарушения, резултат от микросъдова емболизация или компрометиране на кръвотока в артерии, кръвознабдяващи атрио-вентрикуларния възел. С подобряване на техниката и профилактичната употреба на вазодилататори, като блокери на аденозина и калциевите канали, повечето оператори обмислят дали рисковете от временно поставяне на пейсмейкър всъщност не надхвърлят предполагаемите ползи и подкрепят идеята за интрапроцедурна профилактика с атропин (прилага се 0.4-1.0 mg и.в. на всеки 3-5 минути), според нуждите и ваголитични прийоми^[5,6,14].

УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ РА

Основни усложнения при провеждане на РА са:

- дисекция и перфорация на коронарна артерия;
- заклещване на бърт;
- забавяне* или изчезване** на кръвоток дистално в съда (т.нар. slow flow*/no reflow** феномен).

Slow flow и no reflow феноменът е с честота от около 2.5% при РА процедури^[6,12,17,18]. Хипотезата е, че от въртенето на бърта в лезията, се формират микрокухини, които създават предпоставки за формиране на микроемболи от атеросклеротични частици или тромби, активират се тромбоцитите и се освобожда-

ват медиатори, като това се свързва с развитие на перипроцедурен МИ. Техническите фактори, допринасящи за това усложнение са, например, използване на по-големи бърове, по-дълги аблации и резки спирания на ротационното движение^[5]. Основни изисквания за профилактика са непрекъснатото промиване на системата с инфузията от физиологичен разтвор със съответното количество хепарин, верапамил и нитроглицерин, както и предварителното насищане на пациента с антиагреганти.

ДИСЕКЦИЯ И ПЕРФОРАЦИЯ

Честотата на коронарната дисекция при РА варира от 1.7% до 5.9% в ерата на МИС^[14]. При установяването на сериозна дисекция, особено при компрометиране на кръвотока, РА е редно да се прекрати и основна цел на оператора е водачът да се задържи в истинския лумен и процедурата да завърши с успешно имплантиране на стент. Ако антеградният кръвоток се запази, процедурата може да приключи и да бъде повторена след 3-4 седмици. Коронарната перфорация е още по-рядко усложнение с честота до 2% и обикновено е резултат от технически неточности, като например използване на прекалено голям бър и агресивно манипулиране на системата. Трябва обаче да се отбележи,

че степента на коронарна перфорация при ПКИ с РА е по-висока от ПКИ без РА (приблизително 0.4%)^[21]. Специфични предиктори за перфорация при РА, свързани с лезията, са изразена тортуозност на съда, ангулация, голяма дължина, интервениране на ДКА или ЛСх. Терапевтичните опции включват – спиране на антикоагулацията, балонна инфлация в областта на перфорацията, емболизация с койлове и имплантация на покрити стентове. При наличие на перикардна тампонада може да се наложи провеждане на перикардиоцентеза^[14].

Заклещването на бър е сериозно усложнение, което може да наложи хирургична намеса. Ако движението на бъра се спре рязко, след като е преминал лезията, не е възможна ретроградна аблация, поради наличието на диамантено покритие само отпред, но не и назад. Това усложнение се среща по-често при 1.25 мм бърове, поради фузиформената им форма и малкия диаметър. Това се получава при рязко движение напред, особено ако има напрежение в системата преди започване на аблацията. За предотвратяване от това усложнение се препоръчват по-кратки аблационни рънове и постъпателни движения напред-назад. Съществуват редица опции за интервенционално справяне с усложне-

нието, като в някои случаи може да се наложи т.нар. “погребване” на бъра в съдовата стена с имлантацията на стент^[14] или в краен случай е възможна и кардиохирургична намеса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С увеличаване комплексността и коморбидността на популацията пациенти, представящи се в катетеризационните лаборатории, както и подобреното разпознаване на тежка коронарна калциноза, особено с използването на интраваскуларните образни техники, се възобнови интересът към използването на атероблативни стратегии за оптимална подготовка на лезията преди поставянето на стента. Натрупаният опит в използването на РА през последните няколко десетилетия даде възможност за прилагане на най-добрите съвременни практики и оптимизиране на техниката. Това свежда до минимум свързаните усложнения, без да компрометира ефикасността на процедурата. Въпреки липсата на окончателни доказателства, показващи превъзхождащи и клинични резултати в ерата на съвременните МИС, рандомизирани данни показват, че РА се свързва с по-голям процедурен успех при лечението на силно калцирани лезии. Следователно РА остава неразделен инструмент за модерни сложни ПКИ.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

- Lee MS, Yang T, Lasala J, et al. Impact of coronary artery calcification in percutaneous coronary intervention with paclitaxel-eluting stents: two-year clinical outcomes of paclitaxel-eluting stents in patients from the ARRIVE program. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88:891-7. <https://doi.org/10.1002/ccd.26395>; PMID: 26756859.
- Ryan T, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*, 1988;78(2):p.486-502.
- Hansen DD, Auth DC, Vracko R, et al. Rotational atherectomy in atherosclerotic rabbit iliac arteries. *Am Heart J* 1988;115(1Pt 1):160-5. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(88\)90532-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(88)90532-7); PMID: 3336969.
- Reifart N, Vandormael M, Krajcar M, et al. Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single center. Excimer Laser, Rotational Atherectomy, and Balloon Angioplasty Comparison (ERBAC) Study. *Circulation* 1997;96:91-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.1.91>; PMID: 9236422.
- Barbato E, Carrie D, Dardas P, et al. European expert consensus on rotational atherectomy. *EuroIntervention* 2015;11:30-6. <https://doi.org/10.4244/EIJV1111A6>; PMID: 25982648.
- Gupta T, Weinreich M, Greenberg M, Colombo A, Latib A. Rotational Atherectomy: A Contemporary Appraisal. *Interventional Cardiology Review* 2019;14(3):182-9. DOI: <https://doi.org/10.15420/icr.2019.17.R1>
- Whitlow PL, Bass TA, Kipperman RM, et al. Results of the study to determine rotator and transluminal angioplasty strategy (STRATAS). *Am J Cardiol*. 2001;87(6):699-705. doi:10.1016/s0002-9149(00)01486-7.
- Safian RD, Feldman T, Muller DW, et al. Coronary angioplasty and Rotablator atherectomy trial (CARAT): immediate and late results of a prospective multicenter randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;53(2):213-220. doi:10.1002/ccd.1151.
- Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation* 1995;91:1959-65. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.7.1959>; PMID: 7895353.
- Mori S, Yasuda S, Kataoka Y, Morii I, Kawamura A, Miyazaki S. Significant association of coronary artery calcification in stent delivery route with restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J*. 2009;73(10):1856-1863. doi:10.1253/circj.cj-09-0080.
- Fujino A, Mintz GS, Matsumura M, et al. A new optical coherence tomography-based calcium scoring system to predict stent underexpansion. *EuroIntervention* 2018;13:e2182-9. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00962>; PMID: 29400655.
- Kawamoto H, Latib A, Ruparel N, et al. Planned versus provisional rotational atherectomy for severe calcified coronary lesions: Insights from the ROTATE multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88:881-9. <https://doi.org/10.1002/ccd.26411>; PMID: 26775275.
- Chen YW, Su CS, Chang WC, et al. Feasibility and clinical outcomes of rotational atherectomy for heavily calcified side branches of complex coronary bifurcation lesions in the real-world practice of the drug-eluting stent era. *J Interv Cardiol* 2018;31:486-95. <https://doi.org/10.1111/joi.12515>; PMID: 29667231.
- Sharma SK, Tomey MI, Teirstein PS, et al. North American Expert Review of Rotational Atherectomy. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e007448. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007448>; PMID: 31084239.
- Allan M, Vickers D, Pitney M, et al. Rotational atherectomy combined with drug-coated balloons for in-stent restenosis. *Cardiovasc Revasc Med* 2019;20:559-62. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.08.019>; PMID: 30217627.
- Moussa I, Di Mario C, Moses J, et al. Coronary stenting after rotational atherectomy in calcified and complex lesions. *Angiographic and clinical follow-up results. Circulation* 1997;96:128-36. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.1.128>; PMID: 9236427.
- Abdel-Wahab M, Baev R, Dieker P, et al. Long-term clinical outcome of rotational atherectomy followed by drug-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:285-91. <https://doi.org/10.1002/ccd.24367>; PMID: 22431433.
- Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Buttner H, et al. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:10-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.07.017>; PMID: 23266232.
- Abdel-Wahab M, Toelg R, Byrne RA, et al. High-speed rotational atherectomy versus modified balloons prior to drug-eluting stent implantation in severely calcified coronary lesions. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e007415. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007415>; PMID: 30354632.
- Watt J, Oldroyd KG. Radial versus femoral approach for high-speed rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:550-4. <https://doi.org/10.1002/ccd.22066>; PMID: 19434605.
- Kinnaird T, Anderson R, Ossei-Gerning N, et al. Coronary perforation complicating percutaneous coronary intervention in patients with a history of coronary artery bypass surgery: an analysis of 309 perforation cases from the British cardiovascular intervention society database. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:piae005581. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005581>; PMID: 28916604.

В. Гелев,
И. Желева
Клиника по кардиология,
„Аджибадем Сити Клиник
МБАЛ Токуда“ - София

Хронични коронарни оклузии

Ключови думи:
хронични коронарни
оклузии (ХКО),
ишемична болест на
сърцето.

Хроничните коронарни оклузии (ХКО) са едно от най-големите предизвикателства в инвазивната кардиология. Съществуват данни от множество проучвания, в това число, и резултати от публикувани наскоро авторитетни студии за ползата от реканализация на този тип лезии. Налице са категорични доказателства за това, че реканализацията на ХКО води до значима редукция на ангинозната симптоматика и подобряване на качеството на живот пациентите, редукция на ишемичния товар в зоната на оклудирания артерия, което вероятно се транслира в подобряване на левокамерната функция и прогнозата на болния. Усъвършенстването на интервенционалната техника, въвеждането на ретроградния подход, както и подобренията в използваните материали, доведоха до съществено нарастване на процедурния успех при ниски честоти на усложненията. Въпреки това, все още голям брой пациенти с ХКО остават неадресирани.

Целата на настоящия обзор е да изложим настоящите постижения, възможности и трудности при интервенционалното лечение на пациенти с хронични коронарни оклузии.

Хроничните оклузии (пълното запушване) на коронарните артерии се дефинират от Европейския клуб по хронични оклузии, като напълно преустановяване на антеградния кръвоток в засегнатата артерия с давност не по-малка от три месеца^[1]. Дефинирането на давността на оклузията понякога е трудно, особено ако няма предходна коронарография. В тези случаи за давността на оклузията се ориентираме от наличието на анамнестични данни и/или документи за преживян в миналото миокарден инфаркт. Честотата на хроничните оклузии варира около 30% при болни с установена ИБС без предходна оперативна реваскуларизация, докато при вече оперирани болни след аорто-коронарен байпас, хроничните оклузии с честота над 89%^[2,3]. При инвазивно изследване на пациенти с остър миокарден инфаркт със СТ елевация е установена честота на хроничните коронарни оклузии (ХКО) около 21% при диабетици и 12% при недиабетици^[10]. Над 50% от хроничните оклузии се локализируют в дясната коронарна артерия (ДКА), останалите се разпределят по равно между другите две основни коронарни артерии – лява, предна

десцедентна артерия (ЛАД) и циркумфлексната артерия (ЛЦХ). Необходимо е да се отбележи, че при болните с хронични оклузии само 50% са с анамнеза за преживян миокарден инфаркт, като от тях само при 26% се установяват електрокардиографски данни за цикатрикс (Q зъбци) в зоната на запушената артерия. Известно е също, че повече от половината от болните с хронични оклузии са със запазена левокамерна функция и нормална фракция на изтласкване^[4]. Морфологично оклузиите се представят с проксимален и дистален край, така наречените проксимална и дистална шапка. Между тях се разполага тялото на запушването, което се състои от некротично ядро, хлабава съединителна тъкан, организирана съединителна тъкан, която е ламинарно разположена и калцификати. Там са разположени микроканалите с различен диаметър, наличието им, както и размерът им имат значение за избора на реканализационна стратегия. С времето морфологията на оклузията се променя, като с нарастване на давността ѝ намалява броят на микроканалите и се увеличава делът на зрялата (резистентна) съединителна тъкан и калцификатите. При около полови-

ната от оклузиите се откриват патоморфологични данни за остро настъпило запушване^[5].

Дистално от оклузията кръвотокът в съда се поддържа от колатерали, които могат да произхождат от самия съд или да са с произход от друга коронарна артерия. Наличието и степента на развитие на колатералното кръвообращение зависи от давността на оклузията, както и времето, за което е настъпила. При запушвания с голяма давност, настъпили постепенно (което е установено при над 50% от оклузиите) има много добре развита колатерална мрежа, която запазва виталитета на миокарда в територията на оклудирания съд. Тук трябва да разседем една заблуда, а именно, че при запушен съд наличието на добро колатерално пълнене е достатъчно, за да компенсира кръвотока в засегнатата територия. Категорично е установено, че колатералният кръвоток поддържа виталитета на миокарда, но не е достатъчен за осъществяването на нормална контракция на миокарда в покой и особено при натоварване^[6] (Фиг. 1). Освен това, при 30% от случаите се появява феноменът на открадването (steal syndrome) по време на физическо натоварване.

Пациентите с ХКО трябва да се лекуват с оптимална медикаментозна терапия, съобразена с препоръките на европейската кардиологична асоциация, в това число бета-блокери, ренин-ангиотензинови блокери, статини и антиангинозни медикаменти. При пациентите, след обективизиране на исхемия и витален миокард се оценява нуждата и типа на реваскуларизация – оперативна или интервенционална.

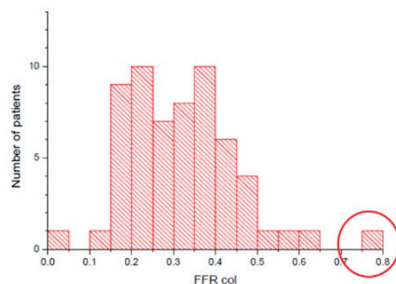
Каква е ползата от реканализацията на оклудирания артерия?

1. Редукция на симптоматиката.
2. Редукция на исхемията.
3. Подобряване на левокамерната функция.
4. Подобрява прогнозата на пациентите.

РЕДУКЦИЯ НА СИМПТОМАТИКАТА

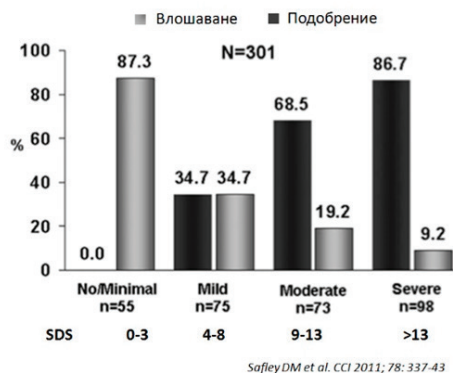
Има множество проучвания, които показват, че при успешното интервенционално лечение и реканализация на оклудирания артерия се постига значителна редукция на симптоматиката на пациентите, повишаване на физическия им капацитет, намаляване на нуждата от антиангинозна терапия, което води до съществено подобряване на качеството им на живот. В наскоро публикувания EURO CTO Trial, 396 пациенти с ХКО са рандомизирани на група с реканализация на оклудията и група на оптимална медикаментозна терапия. В интервенционалната група се наблюдава значително подобрене на симптоматиката, оценено с въпросника SAQ (Seattle angina questionnaire). Редукция на честотата на ангинозните пристъпи 95.23, 95% CI = 1.75 – 8.71. $p=0.003$, подобрене качество на живот (6.62, 95% CI = 1.78-11.46, $p=0.007$), както и по-голяма честота на пълна редукция на ангина (71.6% спрямо 57.8%, $p=0.008$)^[11].

Има редица проучвания, които доказват, че успешната реканализация на хронично оклудирания коронарна артерия води до подобрения в левокамерната функция. Това се демонстрира с намаляване на левокамерните телесистолни и теледиастолни обеми и подобряване на фракцията на изтласкване. Тези позитивни промени в левокамерната геометрия и функция се установяват в рамките на около месец след успешното реканализиране на оклудирания съд и се задържат непроменени при тригодишно проследяване. С магнитен резонанс е установено намаляване на размера и дебелината на цикатрикса в миокарда след успешно реканализиране на хронично запушен съд^[13-16]. Редукцията на обема исхемичен миокард е основна цел при лечението на ИБС и стои в ос-



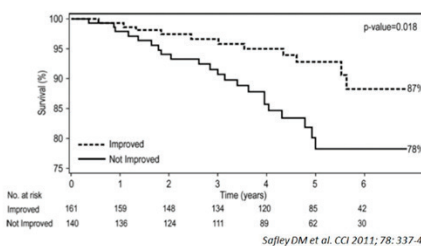
Modified from Werner et al. Eur Heart J 2006

Промени в исхемията след ПКИ на Хронична Оклузия



Safley DM et al. CCI 2011; 78: 337-43

Прогностично значение на редукция на исхемията



Safley DM et al. CCI 2011; 78: 337-43

Фиг. 1

Стойности на FFR (fractional flow reserve) като оценка за наличие на исхемия в оклудирания съд. Само при около 5-6% от случаите колатерално кръвоснабдяване осигурява кръвоток, при който стойностите на FFR са над 0.75, което се асоциира липса на значима исхемия

Фиг. 2

Успешната реканализация на ХКО води до намаляване на исхемичния товар при пациентите, пропорционално на обема исхемичен миокард преди процедурата

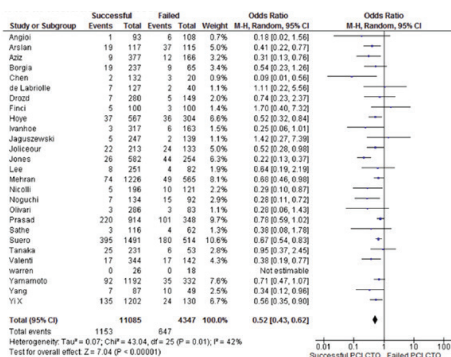
Фиг. 3

Редукцията на исхемичния товар след успешна реканализация на ХКО води до подобряване на прогнозата при пациентите

Loes P. Int J Cardiol 2015

Фиг. 4

Успешното реканализиране на ХКО подобрява прогнозата на пациентите. Метаанализ на 27 проучвания, включващи 15 432 пациенти



новата на реваскуларизационните стратегии. Отдавна е доказано наличието на т.нар. исхемичен градиент – а именно нарастване на смъртността и риска от миокарден инфаркт с нарастване на големината на миокард, страдащ от исхемия. Наред с това е доказано, че намаляване на исхемичния товар с пет и повече процента, довежда до значима редукция на смъртността и намаляване на риска от МИ. Тези данни стоят в стремежа за постигане на пълна реваскуларизация при пациентите, независимо от това дали тя е постигната по интервенционален или оперативен начин. В много проучвания е установено, че успешната реканализация на хронични оклузии води до редукция на исхемията при тези пациенти. Това особено добре се онегледява в проучване, публикувано от Safley DM през 2011 г. в *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. В проучването се установява значима редукция на исхемията след успешна реканализация на хроничната оклузия при пациенти с изходно умерени и значими нива на исхемия, която е верифицирана с миокардна скintiграфия. Редукцията на исхемията се транслира и в подобрена преживяемост при тези пациенти, при шестгодишно проследяване. Подобрене се установява при ниво на исхемичен миокард >6%, като ползата е ясно изразена при нива на исхемичен миокард над 12%. Интересно е да се отбележи, че реканализацията на хронични оклузии при пациенти с липсваща или лека исхемия няма положителен ефект както върху нивото на исхемия, така и върху прогнозата (Фиг. 2 и Фиг. 3).

Съществуват данни и от регистри, при които е установено, че успешната реканализация на хроничните коронарни оклузии води до подобряване на прогнозата при пациентите. Изрично трябва да споменем, за публикациите на Suero, които потвърждават подобрената преживяемост на пациентите след успешно перкутанно лечение на коронарни оклузии при двадесетгодишно проследяване.

Голяма част от по-значимите регистри са обобщени в метаанализ от Joyal D.,

публикувано в *Am Heart J*, 2010 год. Метаанализът включва 7 288 пациенти от 13 проучвания, които са проследени средно за около 6 години. Резултатите показват статистически значима редукция на смъртността с 44%, намаляване на необходимостта от оперативна реваскуларизация със 75%, както и редукция на симптоматиката с 55% (Фиг. 4). Подобни данни за сигнификантна редукция на смъртността след успешна реканализация на хронични оклузии се установява и от метаанализа, публикуван от Khan M в *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013 г., където са анализирани 11 регистъра. Намаляването на исхемичния товар се свързва с подобряване на прогнозата на болния при 6-годишно проследяване.

Наличието на хронична коронарна оклузия е свързано с неблагоприятна прогноза и при болни с остър миокарден инфаркт със засягане на неоклудирания съд. Проучване показва значимо по-висок ранен (30-дневен) и късен (при тригодишно проследяване) леталитет в групата с налична оклузия^[12]. Неотдавна беше представено рандомизираното проучване DECISION – СТО, което сравнява реканализацията при хронични коронарни оклузии спрямо оптимална медикаментозна терапия (ОМТ) за наличието на големи усложнения, дефинирани като леталитет, миокарден инфаркт, мозъчно-съдови усложнения и повторна реваскуларизация. В него са включени 834 пациенти, проследени средно за 3.1 години, при които не се установява сигнификантна разлика в крайните точки за проследяване в двете групи. Проучването търпи много сериозни критики по отношение на избора и дефинирането на крайните точки на проучването, преждевременното му прекратяване, наличието на висок процент кросовър (около 18%) от групата с ОМТ към интервенционалната група и, не на последно място, включването на пациенти с неизразена симптоматика в двете групи. Проучването бе представено на годишната сесия на American College of Cardiology 2017 г., като и до момента не е публикувано. Въпреки редукцията на симптоматиката и подобряване

на качеството на живот, подобряване на левокамерната функция и благоприятния прогностичен ефект при успешна реканализация, честотата на интервенционално лечение на хроничните оклузии остават неоправдано ниска^[7]. Делът на ПКИ при хронични оклузии варира между 6 и 10%, в различните центрове.

Наличието на хронична оклузия при пациентите е най-честата причина да бъдат оставени на медикаментозна терапия, независимо от високия клас стенокардия и документирана исхемия или да бъдат реферирани за оперативно лечение при наличие на многоклонова коронарна болест. Това е в противоречие с възможностите и резултатите, които се постигат при съвременното интервенционално лечение на хроничните коронарни оклузии. Навлизането на нови материали и технологии, съчетани с натрупване на знания и опит, доведоха до повишаване на процедурния успех от 60-70% до 90-95%, което е съпоставимо с резултатите при интервенционално лечение на неоклудивната коронарна патология.

ТЕХНИЧЕСКИ АСПЕКТИ

Навлизането в началото на века на нови коронарни водачи и микрокатетри, създадени специално за третиране на тотални оклузии, заедно със системната употреба на нови техники и прийоми, доведоха до голям тласък в успешното лечение на хроничните оклузии. Медикамент-излъчващите стентове допринесоха за намаляване на честотата на реоклузия и рестеноза от 30-40% до приемливите 6-10%, което доведе до постигане на трайни и предвидими ангиографски и клинични резултати.

От голямо значение е разработването, систематизирането и навлизането в ежедневната дейност на авангардните ретроградни техники през 2005 г.^[9]. Този метод най-често се използва при невъзможност за антеградно (по хода на кръвотока) преминаване през оклузията, като за усвояването му е необходимо обучение и натрупване на опит от оператора. Същността на метода се състои в преминава-

нето с мек, неагресивен водач през колатерал от здравия съд в крайните разклонения на запушения съд и достигане до дисталната част на оклузията (дисталната шапка). Това позволява „атакуването“ на запушването през дисталния му край, който е най-често по-малко резистентен от проксималния край на оклузията. При неуспех се преминава към техники, които създават субинтимални пространства и позволяват преодоляването на оклузията с водач и последващото ѝ стентирание. Доказано е, че системното въвеждане на тази методика от операторите и рутинната му употреба в катетеризационната лаборатория допринасят до забележително повишаване на успеваемостта - над 90%, и то при третиране на изключително сложни хронични запушвания на коронарните артерии.

Ретроградният метод е една от основните техники в съвременното лечение на хронични оклузии и от няколко години рутинно се прилага и в някои кардиологични клиники в България. Комплектността и спецификата на този тип интервенционално лечение налага своеобразно специализиране на определени центрове и оператори в интервенционалното лечение на хронични оклузии. В съответните центрове е необходимо изработването на програма за стартиране и развитие на този тип дейност. Тази програма трябва да адресира и въпросите за обучение и повишаване на квалификацията на персонала.

УСЛОЖНЕНИЯ

Независимо от високата сложност на процедурите по реканализация на хронични оклузии и продължителността им, честотата на усложненията остава ниска. В проучване на 12 центъра

с голям обем процедури при ХКО, докладваната честота на усложненията при ПКИ на хронични оклузии е с 10% с по-висока от честота при процедури с ретрограден достъп. Най-често срещаното усложнение е перфорацията (8.8%), перипроцедурен миокарден инфаркт (2.6%), аритмии (1.2%), кардиогенен шок (1.1%), вътреболнична смъртност (0.9%). Участниците в регистъра PROGRESS-СТО докладват честота на усложненията 2.8% при 1569 процедури. Те установяват три независими предиктори за усложнения – възраст над 65 г., дължина на оклузията над 23 мм и използването на ретрограден достъп.

Регистър, сравняващ честотата на усложненията при ПКИ на ХКО и такива с неоклузивни лезии при 4014 пациенти, показва еднаква честота на леталитет, миокарден инфаркт, спешен аортокоронарен байпас, както и на комбинацията от големи усложнения. Съществуват и други публикации, които показват еднаква честота на усложнения при интервенции на ХКО и ПКИ на неоклузивни лезии^[10,17,18,19,20,21]. Оперативното лечение при хронични коронарни оклузии е алтернатива на интервенционалното при многокловни болни с комплексна коронарна анатомия. Данните от проучването Syntax показват успешно байпасиране на запушената артерия в 68% в групата на оперираните пациенти с налична коронарна оклузия, което е значително по-ниско от успеваемостта при модерните интервенционални методи на реканализация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроничните оклузии на коронарните артерии са срещат при около една трета от болните с ИБС и имат специфични морфологични и физиологични

особености, които търпят развитие с времето. Успешното интервенционално лечение и реканализация на запушената артерия редуцира клиничната симптоматика и подобрява качеството на живот при болните, свързана с подобрение на левокамерната функция, вероятно подобрява прогнозата, в това число оказва и протективен ефект при бъдещи остри коронарни синдроми. Модерното интервенционално лечение на хроничните оклузии разполага с голям арсенал от специфични материали и техники, с които се постига успешна реканализация, дори и при много комплексни лезии в над 90% от случаите, без това да е свързано с по-голяма честота на процедурни усложнения. Това прави перкутанните коронарни интервенции на хронични оклузии предпочитана алтернатива за тези пациенти. От голямо значение е изработването на правилна стратегия при третирането на пациенти с хронични оклузии, като се вземат предвид две групи фактори. Едната група фактори са свързани с пациента, като тук се включват: клиничната презентация, наличието и големината на исхемията, баланс между ползата и риска от провеждането на процедурата, като се вземат предвид коронарната анатомия, нивото на сложност на самата оклузия, както и наличието и вида на придружаващите заболявания на пациента. Другата група фактори касаят оператора, неговия опит и умения при третирането на коронарни оклузии, наличието на необходимия консумативи и оборудване в центъра, в който се извършват процедурите. Съобразяването на всички тези фактори е необходимо при изграждането на гъвкава стратегия за успешното лечение на тези пациенти.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

1. Sianos G. et al. Recanalisation of Chronic Total coronary Occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club. Eurointerv. 2012
 2. Carlo Di Mario et al. European perspective on recanalization of Chronic Total Occlusions (CTO): Consensus document from the EuroCTO Club. Eurointerv. 2007.
 3. Cohen HA, Williams DO, Holmes DR Jr, Selzer F, Kip KE, Johnston JM, Holubkov R, Kelsey SF, Detre KM; NHLBI Dynamic Registry. Impact of age on procedural and 1-year outcome in percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report from the NHLBI Dynamic Registry. Am Heart J 2003;146:513-9
 4. Jeroudi et al, Prevalence and Management of Coronary Chronic Total Occlusions in a Tertiary Veterans Affairs Hospital Cathet Cardiovasc Intervent 2013
 5. Fefer P et al Current Perspectives on Coronary Chronic Total Occlusions: The Canadian Multicenter Chronic Total Occlusion Registry J Am Coll Cardiol 2012
 6. Sakamura, Virmani et al. Comparison of pathology of chronic total occlusion with and without coronary artery bypass graft. Eur Heart J. 2013
 7. Werner GS et al. The functional reserve of collaterals supplying long term chronic total coronary occlusions in patients without prior myocardial infarction. Eur Heart J. 2006
 8. Grantham JA et al. Chronic total occlusion angioplasty in the United States. JACC Cardiovasc Interv. 2009
 9. Hoyer A. et al. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience 1992 -2002. Eur Heart J. 2000
 10. Claessen BE, Hoebers LP, van der Schaaf RJ, Kikkers WJ, Engstrom AE, VisMM, et al. Prevalence and impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery on long-term mortality in diabetic patients with ST elevation myocardial infarction. Heart. 2010;96(24):1968-72.
- Пълната библиографска справка съдържа 21 източника и е на разположение в редакцията, като ще бъде предоставена при поискване.

А. Тошев,
Ст. Костова,
А. Оскар
Катедра по Офталмо-
логия, МУ - София
Клиника по Офталмо-
логия, УМБАЛ "Алексан-
дровска"

Защо пациентите с глаукома предпочитат комбинирани капки без консерванти?

Ключови думи:
глаукома, фиксираната
комбинация
дорзоламид/тимолол.

Глаукомата е прогресивна оптична невропатия, при която основната терапевтична цел е понижаване на вътреочното налягане (ВОН), за да се забави прогресията на съществуващите структурни и функционални увреждания. Трите основни възможности за лечение са фармакологично, лазерно и хирургично. Стандартният терапевтичен подход при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертезия е локалната медикаментозна терапия. Когато монотерапията не понижава адекватно ВОН, се добавя или замества една или повече активни субстанции, като се предлага включване на комбинирана фармакотерапия за подобряване на ефикасността и опростяване на режима на лечение. Фиксираната комбинация (Amiptifree) от две хипотензивни субстанции - инхибитор на карбоанхидразата (дорзоламид) и бета-адренорецепторен антагонист (тимолол), е показана за лечение на повишено ВОН при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертезия, недостатъчно отговарящи на локална монотерапия. В сравнение със съпътстващата терапия с отделните компоненти, основно предимство на фиксираната комбинация дорзоламид/тимолол е удобството за пациента, което подобрява неговото сътрудничество в хода на лечението. Клиничните изпитвания показват, че фиксираната комбинация дорзоламид/тимолол без консервант (Ampiptifree) е безопасна, ефективна и като цяло се понася добре при лечение на откритоъгълна глаукома или очна хипертезия.

Глаукомата е водещата причина за необратима слепота в световен мащаб, като епидемиологичната прогноза е за увеличение на броя на засегнатите хора до 111.8 милиона през 2040 г.^[1] Застаряването на популацията в развитите страни е едно от обясненията на тази тенденция. Многобройните научно-изследователски проекти и мащабни медийни кампании за повишаване на здравната култура се оказват недостатъчни, тъй като до 50% от хората с глаукома остават недиагностицирани. Друг проблем е късното откриване на заболяването, при което глаукомният процес е вече в напреднал стадий, обикновено в едното око на пациента. Основната цел при глаукомното лечение е забавяне на прогресивните структурни увреждания в диска на зрителния нерв и съхраняване на зрителното поле, без да се влошава качеството на живот на пациента.

**ЗАЩО СА НЕОБХОДИМИ
ФИКСИРАНИТЕ КОМБИНАЦИИ**
Предписването на един хипотензивен

медикамент под формата на капки е обичаен подход в глаукомното лечение, като с течение на времето често вътреочното налягане (ВОН) може отново да се повиши, което изисква добавяне на второ лекарство. Резултатите от ретроспективен анализ на клинични данни показват, че приблизително 50% от пациентите с първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) се нуждаят от допълнителна терапия в рамките на 2 години^[2]. В Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study повече от 75% от пациентите в групата, лекувана с капки, се нуждаят от два или повече медикамента след първите 2 години, за средно намаляване на ВОН с 35%^[3]. Включване на допълнителен медикамент към монотерапията се налага в още по-големи пропорции при лечение на други, по-агресивно протичащи видове глаукома или в напреднал стадий на заболяването, където с оглед минимизиране на прогресията е необходимо по-голямо намаляване на ВОН (40% или повече). Според европейските препоръки за лечение на глау-

кома, когато таргетното ВОН не се постигне с едно лекарствено средство, се препоръчва комбинирана терапия с използване на медикаменти с различен механизъм на действие^[4]. Клиничната практиката показва, че локална антиглаукомна терапия с няколко медикамента е свързана с повече локални и системни странични ефекти, по-голяма токсичност, по-висока честота на симптоми на сухо око и по-ниска степен на сътрудничество на пациента^[5-7]. За оптимизиране на консервативната терапия са разработени фиксирани комбинации (ФК) на две антиглаукомни средства, осигуряващи по-мощен хипотензивен ефект от този на единичните субстанции, по-малко дневни дози и излагане на консерванти, и по-добро спазване на дозовия режим от пациента^[8]. Мотивацията за разработване на ФК, по принцип, е свързана с опростяване на режима на дозиране и като резултат, спазване на лекарските предписания - защото колкото и добра да е една терапия, тя не действа, ако не се прилага правилно. Позитивният

опит от кардиологията, където ФК са внедрени първоначално за лечение на артериална хипертония, вдъхновява разработване на ФК за понижаване на ВОН при пациенти с глаукома. До 55% от пациентите с глаукома не спазват предписания режим на лечение, а това значително допринася за прогресиране на заболяването, при иначе добре подбрана локална терапия^[6]. Този феномен обяснява защо пациентите с адекватен терапевтичен режим и добър 24-часов профил на ВОН в рамките на болничния престой, в крайна сметка загубват частично или напълно зрението си. Колкото по-усложнен е планът на лечение, толкова се увеличава рискът то да бъде компрометирано, като тук трябва да се калкулират всички медикаменти, приемани от пациента, за различните му съпътстващи заболявания. Резултатите от 6-месечно проспективно, клинично проучване, в което са включени пациенти с ПОЪГ и очна хипертония (ОХ), показват по-добро спазване на терапевтичния план и по-добри характеристики на предната очна повърхност в групата, прилагаща ФК, в сравнение с групата, която използва същите медикаменти поотделно^[8]. От многобройните публикувани резултати лесно може да се изведе следната зависимост: броят на капвания дневно е обратнопропорционален на склонността на пациента да се придържа към режима на приложение на капките за понижаване на ВОН. В този смисъл, съвсем издържани са препоръките за започване на лечение директно с ФК при новооткрито заболяване, в случаите когато то е в напреднал стадий и/или изходното ВОН е много високо^[9]. Логичният стремеж към максимално опростяване на локалната антиглаукомна терапия е в основата на идеята за разработване на нови ФК, съдържащи три активни субстанции^[10].

ПРЕДПОЧИТАМЕ КАПКИ БЕЗ КОНСЕРВАНТИ

Спазването на един от най-съкровениите принципи в медицината „Primum non nocere“, което в превод от латински означава "Преди всичко не вреди", изисква препоръчване и пред-

писване на капки без консервант, когато такива са достъпни в търговската мрежа. Консервантите са важни компоненти на очните колири, които потискат растежа на микробите и запазват активната съставка. Бензалкониевият хлорид (БАК) е най-често използваният консервант в офталмологичните препарати (диапазон на концентрация: 0.004-0.02%). Освен по-горе споменатите желани въздействия, той има редица странични ефекти върху очите: първо, БАК е детергент и нарушава липидния слой на слъзния филм, което способства за ускорено изпарение на слъзата. Второ, продължителното излагане на БАК е свързано с поддържане на хронично възпаление, което води до метаплазия на епитела, субепителна фиброза и увреждане на чашковидните клетки на конюнктивата, а това от своя страна намалява продукцията на слъзи^[11,12]. Трето, БАК повлиява негативно функционалния капацитет на епителните клетки и намалява техния пролиферативен капацитет, като това е свързано с нарушена бариерна функция на епитела и забавено зарастване на епителни ерозии. Четвърто, БАК може да предизвика контактна алергия (цитотоксична реакция тип IV) на клепачната кожа, а при дълготрайна употреба са описани случаи на цикатризиращ пемфигоид на конюнктивата. Пето, продължителното излагане на конюнктивата на БАК води до бързо развитие на сраствания след филтрационна глаукомна хирургия и способства за нейния дългосрочен неуспех.

Фармакотехнологичният напредък позволява съвременните антиглаукомни медикаменти да бъдат съхранявани достатъчно дълго, без опасност от микробна контаминация и промяна в активните съставки, без да е необходимо добавяне на консерванти. В този смисъл, дългосрочното използване на ФК без консер-

вант значително облекчава очната повърхност от ненужна агресия като осигурява комфорт и по-високо качество на живот на пациентите с глаукома. Тези факти променяха предпочитанията на офталмолозите в България, които все повече използват ФК без консерванти в лечението на пациентите с глаукома. ФК дорзоламид/тимолол без консервант



(Ampiptifree) е много добре проучена и широко използвана в клиничната практика, защото напълно отговаря на критериите за висока ефективност и максимална безопасност. Нещо повече, Martínez и съавтори показват, че тази комбинация не само ефективно понижава ВОН при пациенти с ПОЪГ, но и подобрява ретробулбарната перфузия, което е още един допълнителен механизъм за забавяне на прогресията на дефектите в зрителното поле.

ПРЕИМУЩЕСТВА НА ФК ЗА КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Разработването на ФК за лечение на глаукома има за цел да подобри кооперативността на пациента и по този начин да осигури една по-благоприятна дългосрочна прогноза по отношение на неговото зрение. В допълнение на това, използването на ФК е далеч по-комфортно, защото се редуцира както броят на използваните флакони, така и броят ежедневни на капвания. От съществено значение е

и фактът, че лечението с ФК е по-изгодно, в сравнение с разделната употреба на медикаментите, което също благоприятства спазване на назначената терапия.

Важен аспект от терапията е нейната ефикасност и в този смисъл е доказано, че ФК понижават по-силно ВОН, отколкото всяка една от техните съставки, при сходна поносимост и профил на безопасност^[14]. Едно от обясненията на факта, че ФК осигуряват по-добър контрол на ВОН, в сравнение с еквивалентна нефиксирана комбинирана терапия, е свързано от една страна с елиминиране на ефекта на отмиване (wash-out effect) от втората капка и от друга - с подобро сътрудничество на пациента. В проспективно, рандомизирано и контролирано клинично проучване Francis и съавтори сравняват ФК дорзоламид/тимолол с едновременно прилагане на дорзоламид и тимолол, и установяват значително предимство в ефективността на (1.7 mmHg) на ФК^[15]. Освен литературните данни, които красноречиво подкрепят използването на ФК без консерванти, смятам че всеки офталмолог може да даде многобройни примери от своята практика, разкриващи ползите от предписването на ФК в лечението на глаукома.

ГРИЖА ЗА ОЧНАТА ПОВЪРХНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ГЛАУКОМА

В специализираната литература все повече се обръща внимание на индуцирането на болестни промени в очната повърхност от локалната антиг-

лаукомна терапия, които корелират позитивно с нейната продължителност и интензивност. Ятрогенно индуцираното страдание на предната очна повърхност е причина за влошаване на контрола на ВОН. В този смисъл е вярно твърдението, че чрез подобряване на характеристиките на очната повърхност, най-вече с помощта на изкуствени слъзи, се подобрява контролът на ВОН и на болестта - нещо, към което ние се стремим^[16]. Ето защо, паралелно с конвенционалните структурни и функционални изследвания, е необходимо да се обръща внимание на състоянието на предната очна повърхност при пациентите с глаукома. В случаите когато познатите симптоми и белези на сухо око присъстват е необходимо адекватно лечение. При леко изразени оплаквания обикновено е достатъчно към локалната терапия да се добави дневен лубрикант с хиалуронова киселина и без консервант, напр. СуперОптик Хидробаланс. Когато само това не

решава проблема сухо око, най-често след дългогодишно приложение на капки с консервант, може да се използват по-вискозни изкуствени слъзи, имащи по-висока концентрация на хиалуронова киселина, което осигурява по-продължителна хидратация и защита на очната повърхност. Комбинацията на хиалуронова киселина и декспантенол (СуперОптик Къмплийт)



носи допълнителни ползи при наличие на сухо око в по-напреднал стадий (напр. сух кератит с повърхностни епителни дефекти), защото стимулира бързата регенерация на роговичния епител и така възстановява комфорта на пациента, подобрява неговото сътрудничество към терапията и в крайна сметка се постига нашата крайна цел - подобрен контрол на ВОН и забавяне на прогресията на глаукомните промени.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

1. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-2090.
2. Kobelt-Nguyen G, Gerdtham UG, Alm A. Costs of treating primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: A retrospective, observational two-year chart review of newly diagnosed patients in Sweden and the United States. *J Glaucoma*. 1998;7(2):95-104.
3. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the collaborative initial glaucoma treatment study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001;108(11):1943-1953.
4. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(6):130-191.
5. Higginbotham EJ. Considerations in glaucoma therapy: Fixed combinations versus their component medications. *Clin Ophthalmol*. 2010;4(1):1-9.
6. Olthoff CMG, Schouten JSAG, Van De Borne BW, Webers CAB. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension: An evidence-based review. *Ophthalmology*. 2005;112(6):953-961.e7.
7. Sleath B, Robin AL, Covert D, Byrd JE, Tudor G, Svarstad B. Patient-reported behavior and problems in using glaucoma medications. *Ophthalmology*. 2006;113(3):431-436.
8. Konstas AG, Maskaleris G, Gratsoudis S, Sardelli C. Compliance and viewpoint of glaucoma patients in Greece. *Eye (Lond)*. 2000;14 Pt 5(5):752-756.
9. Onishchenko AL, Isakov IN, Kolbasko A V., Makogon SI. Initial combination therapy for primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol*. 2019;135(2):32-38.
10. Belfort R, Paula JS, Lopes Silva MJ, et al. Fixed-combination Bimatoprost/Brimonidine/Timolol in Glaucoma: A Randomized, Masked, Controlled, Phase III Study Conducted in Brazil. *Clin Ther*. February 2020.
11. Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the Short-Term Effects on the Human Corneal Surface of Topical Timolol Maleate with and without Benzalkonium Chloride. *J Glaucoma*. 2003;12(6):486-490.
12. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse Effects of Topical Antiglaucoma Medication: I. The Conjunctival Cell Profile. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(11):1437-1445.
13. Martínez A, Sánchez M. Effects of dorzolamide 2% added to timolol maleate 0.5% on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and the progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: A single-center, 4-year, open-label study. *Clin Ther*. 2008;30(6):1120-1134.
14. Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(2):132-135.
15. Francis BA, Du LT, Berke S, Ehrenhaus M, Minckler DS. Comparing the fixed combination dorzolamide-timolol (Cosopt®) to concomitant administration of 2% dorzolamide (Trusopt®) and 0.5% timolol - A randomized controlled trial and a replacement study. *J Clin Pharm Ther*. 2004;29(4):375-380.
16. Mylla Boso AL, Gasperi E, Fernandes L, Costa VP, Alves M. Impact of Ocular Surface Disease Treatment in Patients with Glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:103-111.



AMIPTIFREE

Dorzolamide **20 mg/ml** + Timolol **5 mg/ml**

НЕЖНО СРЕЩУ ГЛАУКОМАТА



без консерванти

- По-добра поносимост
- По-малко странични ефекти като дразнене, зачервяване, сълзене
- Има същия антихипертензивен ефект, като капките с консервант, доказани в клинично проучване^{2,3,4}



РЕИМБУРСИРАН ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

Лекарствен продукт по лекарско предписание

Референции:

1. KXIP-39132/07.09.2017 2. Sangmoon Lee et al. Comparative Cross-sectional Analysis of the Effects of Topical Antiglaucoma Drugs on the Ocular Surface. Adv Ther (2013) 30(4):420–9. 3. Shedden A et al. Comparison of the efficacy and tolerability of preservative-free and preservative-containing formulations of the dorzolamide/timolol fixed combination (COSOPT™) in patients with elevated intraocular pressure in a randomized clinical trial. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010; 248 (12):1757–64; 4. The Advanced Glaucoma Intervention Study Investigators (AGIS). Advanced Glaucoma Intervention Study. 2. Visual field test scoring and reliability. Ophthalmology 1994; 101:1445–1455.

За повече информация: "З.Ф.Полфарма - клон България, гр. София, бул. Симеоновско шосе №85 "З", офис №3, тел. 02/440 08 43; email: officebg@polpharma.com
ИАЛ – 11089/19.03.2020

 **polpharma**

В. Великов¹,
Цв. Иванов²

¹Отделение по съдова хи-
рургия,

УМБАЛ „Сърце и мозък“

²Клиника по онкологична

хирургия,

УМБАЛ „Д-р Георги

Странски“

МУ - Плевен

Аневризми на нативните артерио-венозни анастомози за хемодиализа

Ключови думи:
артерио-венозна
фистула, усложнения
на съдовия достъп за
хемодиализа, фистулна
аневризма, лечение
на фистулната
аневризма.

Съдовият достъп за хемодиализа продължава да бъде сериозен проблем пред специалистите, свързани с това лечение. Аневризмите на нативната артерио-венозна анастомоза (АВА) за хемодиализа са често срещано и често трудно за лечение усложнение. Целта на този обзор е да определи и разкрие истинската същност на проблема, и да запознае накратко с използваните в момента терапевтични стратегии – класически хирургични интервенции и ендоваскуларни техники. Навременната диагностика и провеждането на адекватно лечение увеличава възможността за съхраняването на съдовия достъп.

Добре функциониращият съдов достъп е необходимо условие за провеждането на адекватното хемодиализно лечение. Това е свързано с подобряването на качеството на живот на тези болни и с намаляването на директните и индиректните разходи за тяхното лечение. Усложненията на АВА са често срещани и се оценяват като причина за 36-39% от хоспитализациите, свързани със съдовия достъп^[2,4,11,18]. Повече от 17% от разходите за 1 болен, лекуван с хемодиализа за една година, се изразходват за проблемите му, свързани с неговия съдов достъп^[19].

Честотата на аневризмите на нативните артерио-венозни анастомози се оценява на 5-7%^[15]. Разделянето им на истински и фалшиви аневризми въз основа на структурата на тяхната стена може да е полезно, но не винаги е лесно в клиничната практика. Фалшивите или псевдоаневризмите обикновено се появяват на мястото на многократните пунктирания с игла и могат да се смятат опростено за хематоми,

свързани с лумена на съда. С времето те могат да развият фиброзен сак, но той е лишен от нормалната структура на ендотела или съдовата стена.

Истинските аневризми често са по-трудни за дефиниране. Проксималната артерия на АВА рутинно се разширява, докато се ремоделира в отговор на увеличения кръвен поток^[10]. Отводящата вена обикновено се разширява не по-малко от 3 пъти, за да „узрее“ достатъчно за пунктиране. Повечето нативни АВА често са неправилни и се разширяват асиметрично (Фиг. 1).

Класификация на аневризмите

Няколко авторски колектива в последните години са се опитвали да класифицират аневризмите според различни критерии. А. Jankovic et al. (2013 г.) разработват класификация върху основата на сумата от дължината и ширината на аневризмалния участък, в сантиметри. Те установяват статистически достоверно, че носителният дял на аневризмите на АВА е по-висок при болните с по-го-

лям кръвен дебит на фистулите, с основно заболяване бъбречна поликистоза и с по-дълъг диализен стаж. Според тях, по-рядко се формират аневризми при диабетици^[14].

G. Pasklinsky et al. (2011 г.) използват дефиниция за аневризма: „дилатацията на нативния съд повече от три пъти“, като минималната ширина на съда, която те определят за аневризма е 2 cm. За съжаление, в практиката рядко се конструират нативни анастомози с венозен съд, по-широк от 7 mm и тази класификация не е съвсем удачна, макар авторите да обясняват, че използват за сравнение ширината на съседен, недилатиран участък от отводящата вена. Подобни подходи в опитите си да дадат определение на аневризма използват и други автори^[18].

D. Valenti et al. (2014 г.) предложиха класификационна система, основана на морфологията на фистулата, разпознаваща три типа аневризми, като типове от 1 до 3 са истинските аневризми, а тип 4 – псевдоаневризми. Аневризмите от тип 1 бяха подразде-

лени на: тип 1a, която е по дължината на вената, а тип 1b е постанастозна. Аневризмите от тип 2a са наречени „камилска гърбица“, а тези от 2b – представляват комбинация от 1b и 2a. Тип 3 са класифицирани като „комплексни“. Честотата на аневризмите в това проучване е висока. При 43.5% от диализираните пациенти са установени аневризми, макар че повечето от тях са тип 1^[20].

Без общоприето определение е трудно да се интерпретират различните литературни данни, но честотата на аневризмите е силно променлива и се колебае от 5% до над 60%. Честотата им е по-висока при проксималните, отколкото при дисталните анастомози и при фистули, включващи vena cephalica, а не vena basilica^[16,18].

ЕТИОЛОГИЯ

Етиологията на истинските аневризми не е съвсем уточнена. Повтарящата се съдова травма, свързана с венепункция в началото на всяка диализна процедура, води до множество малки фиброзни промени в стената на съда, които могат да се разширят с времето и да доведат до появата на локализирани аневризмални зони. В областите, в които не се пунктира, може да настъпи аневризмална дилатация, поради голям кръвен поток, който да доведе до „ненормално“ напрежение на сръзване, което потенцира външното ремоделиране и постепенното разширяване с грубо увеличаване на калибъра на съда^[9]. Хистологичното изследване на резецираните аневризми показва обширна инфилтрация от колаген с удебеляване и променена архитектура на съдовата стена. Стенозите, които нарушават нормалната хемодинамика, могат да бъдат свързани с образуването на аневризма, като връзката в тези случаи може да е двупосочна. Аневризмите могат да възникнат след участък със стеноза, което може да се дължи на повишеното трансмурално налягане или да е свързано с нарушен кръвен поток. Преди стеноза се наблюдават изразени хемодинамични промени, като турбулентност на кръвта и увеличен съдов стрес, които често са причината за патологичното ремоделиране на съда^[1,18].

Строежът на съдовата стена може да бъде също фактор и някои пациенти имат предразположение към образуването на аневризми. Това се наблюдава често при състояния с нарушения на съединителната тъкан, а



Фиг. 1
Аневризмално разширение на отводящата вена при дистална фистула



Фиг. 2
Усложнена аневризма



Фиг. 3
Усложнена аневризма



по-честото образуване на аневризми при АВА е описано при синдрома на Alport^[18]. Друго болестно състояние, което е свързано с аневризми в други съдове, е например поликистозната бъбречна болест при възрастни, при която се наблюдават интрацеребрални аневризми. Установено е, че тези пациенти също са склонни да образуват по-често аневризми на нативните фистули за хемодиализа^[13].

ДИАГНОСТИКА И ПОВЕДЕНИЕ

Неусложнените аневризми могат да се наблюдават и след последващите им измервания да се оцени, че се изисква само наблюдение – както клинично, така и с ултразвук. Сонографската оценка трябва да включва напречни и надлъжни измервания и оценка на кръвотока, и евентуалната пристенна тромбоза. Освен това трябва да се оценяват вхо-

дящите и изходящите съдове. Характеристиките на аневризмалната стена като дебелина и инфекция също е уместно да бъдат проследявани^[3,18].

Проксималните и дисталните стенози трябва да бъдат идентифицирани, дори може да се наложи провеждането венография, особено при клинични данни за централна стеноза. Те трябва да се лекуват, за да се предотврати прогресията им и нестабилността на аневризмалните сегменти. Трябва да се установят местата с подходяща дебелина на стената, да се променят местата на венепункция и да се използват тъпи игли, ако е възможно^[18].

Рискът от разкъсването на малките стабилни аневризми е нисък, тъй като те са с дебели стени и са покрити с кожа. Клиничните опасе-

ния за руптура са високи, когато аневризмата бързо увеличава размера си или са на лице: болка, изтъняване и дегенерация на надлежащата кожа и/или инфекция. Тези ситуации могат да доведат до подкожна руптура или до руптура на аневризмата и надлежащата променена кожа^[17]. Ако аневризмата се е разкъсала или съществува риск от предстояща руптура (кожна улцерация и/или инфекция), е необходимо спешно лигиране на аневризмата (Fig. 2 и Fig. 3).

Когато аневризмата е перианастомотична, задължително се включва артерията - тогава може да се наложи реконструкция. Понякога фистулата може да бъде невъзвратно повредена, но приоритетът в такива ситуации е предотвратяването и контролирането на животозастрашаващ кръвоизлив, тъй като обемът на кръвния поток обичайно е много голям при аневризмално променен съдов достъп^[7,18].

Показанията за операция в повечето случаи не са ясно определени. Увеличаващият се темп на растеж на аневризмалната зона може да стане причина за хирургична намеса^[7,12], въпреки че както степента на растежа, така и рискът от разкъсване не могат да бъдат количествено прогнозирани. Според някои автори, увеличението на ширината на аневризмалната зона с >10%/годишно, увеличава риска от руптура^[6]. Из-

тъняването на кожата и наличието на лъскава, атрофична кожа са индикатори за интервенция. Някои пациенти могат да поискат лечение по естетически причини. В ситуации с голям кръвен дебит, водещ до изява на конгестивна сърдечна слабост, може също да се наложи лечение.

Техниките за лечение са в сферата на съдовата хирургия и ендоваскуларните методи, като желаният резултат трябва да бъде запазването на съдовия достъп, когато и където това е възможно.

Ако аневризмата е малка, е възможно тя да се инцизира, да се мобилизират свободните краища и да се реконструира с термино-терминална анастомоза. При по-обширни аневризми, където тази техника не е възможна, може да се извърши обходна анастомоза с протезен материал или аневризморазширяване^[5]. Описани са различни хирургични техники, включително шевове и приспособления за подшиване, за да може да се реконструира аневризмата и да се намали обемът на дилатираната зона. Предимствата на тези техники са запазването на нативната анастомоза, избягването на протезен материал и възможността да се ползва фистулата още в ранния следоперативен период, като се пунктира в незасегнатите сегменти. Ако се употребява протезен материал, който позволява ранно канюлиране, може да предотврати по-

ставянето на централен венозен диализен катетър^[7,16,18].

Ендоваскуларните техники, самостоятелно или комбинирани с открити интервенции, се използват все по-широко за лечението на фистулни аневризми^[8]. Аневризмалната зона може да бъде лекувана с имплантирането на стент в засегната зона или с част от такъв. Предимствата на ендоваскуларните техники са, че по своята същност те са миниинвазивни – свързани са с по-малка травма за пациента, по-кратък е периода между интервенцията и последващата употреба на анастомозата и не на последно място, че периаевризмалната стеноза на вената може да бъде лекувана едновременно^[8,16,18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Според нас, динамичното проследяване на нативните анастомози от съдов специалист и/или нефролог, и ранното установяване на аневризмални зони на отводящата вена може да осигури своевременност на лечебните процедури. Това от своя страна увеличава шансовете за съхраняването и удължаването на преживяемостта на нативните артерио-венозни анастомози за хемодиализно лечение.

Авторите декларират, че нямат конфликт на интереси и написването на тази статия не е подпомогнато финансово.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

1. Борисов Б, Ст. Линкова, К. Неделков. Стеноза на артерио-венозна трансплант. 2014; 20(31): 15-22.
2. Борисов Б, В. Тодоров. Артерио-венозната анастомоза. Нефр. диал. трансплант. 2014; 20(31): 15-22.
3. Лозев Ил. Оптимизиране на използването на нативните артерио-венозни фистули за хемодиализа чрез предоперативна и следоперативна дуплекс доплерова сонография. София, Ес принт, 2017, ISBN: 978-619-7121-19-3
4. Arora P, Kausz AT, Obrador GT, et al. Hospital utilization among chronic dialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2000; 11: 740-746.
5. Balaz P, Rokosny S, Klein D, et al. Aneurysmorrhaphy is an easy technique for arteriovenous fistula salvage. J Vasc Access. 2008; 9: 81-84.
6. Bernstein EF, Chan EL. Abdominal aortic aneurysm in high-risk patients. Outcome of selective management based on size and expansion rate. Ann. Surg. 1984; 200: 255-263.
7. Borisov B, K. Nedyalkov. Aneurysm removal from the place of arteriovenous anastomosis with subsequent reanastomosis and tissue defect reconstruction by using rotation flaps technique. International Journal of Technical Research and Applications. e-ISSN: 2320-8163, www.ijtra.com Volume 6, Issue 1 (JAN-FEB 2018), PP. 01-02.
8. Clark TW, Abraham RJ. Thrombin injection for treatment of brachial artery pseudoaneurysm at the site of a hemodialysis fistula: report of two patients. Cardiovasc Intervent Radiol. 2000; 23: 396-400.
9. Corpataux JM, Haesler E, Silacci P, et al. Low-pressure environment and remodelling of the forearm vein in Brescia-Cimino haemodialysis access. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17: 1057-1062.
10. Eugster T, Wigger P, Bölter S, et al. Brachial artery dilatation after arteriovenous fistulae in patients after renal transplantation: a 10-year follow-up with ultrasound scan. J Vasc Surg. 2003; 37: 564-567.
11. Fokou M, Teyang A, Ashuntantang G, et al. Complications of arteriovenous fistula for hemodialysis: an 8-year study. Ann Vasc Surg. 2012; 26: 680-684.
12. Georgiadis GS, Lazarides MK, Panagoutsos SA, et al. Surgical revision of complicated false and true vascular access-related aneurysms. J Vasc Surg. 2008; 47: 1284-1291.
13. Hadimeri H, Hadimeri U, Attman PO, et al. Dimensions of arteriovenous fistulas in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephron. 2000; 85: 50-53.
14. Jankovic A, Donfrid B, Adam Jet al. Arteriovenous fistula aneurysm in patients on regular hemodialysis: prevalence and risk factors. Nephron Clin Pract. 2013; 124: 94-98.
15. Lo H.Y., S.G. Tan. Arteriovenous fistula aneurysm – plicate, not ligate. Ann Acad Med Singapore. 2007; 36: 851-853.
16. Mantha ML, Baer R, Bailey GS, et al. Endovascular repair of a hemodialysis fistula aneurysm with covered stents. Kidney Int 2009; 76: 918.
17. Mennes PA, Gilula LA, Anderson CB. Complications associated with arteriovenous fistulas in patients undergoing chronic hemodialysis. Arch Int Med 1978; 138: 1117-1121.
18. Mudoni A, M. Cornacchiari, M. Galieni et al. Aneurysms and pseudoaneurysms in dialysis access. Clinical Kidney Journal. 2015; 8(4): 363-367.
19. U.S. Renal Data System, USRDS 1999 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, April 1999.
20. Valenti D, Mistry H, Stephenson M. A novel classification system for autogenous arteriovenous fistula aneurysms in renal access patients. Vasc Endovascular Surg. 2014; 48: 491-496.

*Р. Тодоров,
А. Йонков, д.м.
Клиника по обща и чер-
нодробно-панкреатична
хирургия, УМБАЛ Алек-
сандровска - София*

Постоперативни панкреатити

Ключови думи:
постоперативен
панкреатит,
възпаление на
панкреаса.

Постоперативният панкреатит представлява тежко усложнение в следоперативния период, което застрашава не само благоприятния изход от направената операция, но и живота на пациента. Той протича и се развива с механизъм, много сходен и близък до този на острия панкреатит, макар че има множество особености в етиологията му и начина на протичане, които го правят интересен и му придават индивидуални черти. Случаите на постоперативно възпаление на задстомашната жлеза представляват 10% от всички случаи на остър панкреатит. Постоперативният панкреатит има сложна етиология.

От началото на XX в. множество автори докладват за различни оперативни интервенции, които в следоперативния период се усложняват с възпаление на задстомашната жлеза и свързаните с него тежки и смъртоносни усложнения от страна на различни органи и системи. По този начин в литературните среди постепенно се оформя понятието „остър следоперативен панкреатит“ или „постоперативен панкреатит“. В началото на века диагнозата е била поставяна най-често при аутопсията на пациента. Впоследствие, в резултат на използването на съвременните лабораторни и инструментални диагностични методи, заболяването започва да се диагностицира все по-често в ранния следоперативен период, преди да са настъпили неговите тежки и в повечето случаи смъртоносни усложнения. В научните среди съществува известно разминаване в мнението на авторите, като половината от тях смятат, че съществува само следоперативна хиперамилаземия, а другата половина поддържат теорията за съществуването на постоперативен панкреатит.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Постоперативният панкреатит представлява тежко усложнение в следоперативния период, което застраша-

ва не само благоприятния изход от направената операция, но и живота на пациента.

Постоперативният панкреатит протича и се развива с механизъм, много сходен и близък до този на острия панкреатит, макар че има множество особености в етиологията му и начина на протичане, които го правят интересен и му придават индивидуални черти. Първото описание на състоянието е направено от Schneider and Sebening (1928 г.). През 1949 г. Millbourn прави първото проучване на постоперативен панкреатит след гастректомии и стомашни резекции. По негови данни заболяването се проявява в около 90% от случаите, като тежестта му е пряко свързана с нивата на повишената серумна амилаза. Millbourn и редица други автори описват, че постоперативният панкреатит е най-силно проявен в случаи на големи и широки мобилизации на дуоденума и главата на панкреаса. Най-рядко състоянието се наблюдава при случаи на стомашни резекции по повод на пенетриращи към панкреаса язви, които са оставени след стомашната резекция^[5].

ЧЕСТОТА НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Случаите на постоперативно възпаление на задстомашната жлеза представляват 10% от всички случаи на

остър панкреатит. Този вид панкреатит се появява, в около 1-3% от всички случаи на операции в областта на панкреаса, като е с по-висока честота при интервенциите, свързани с експлорация на екстрахепаталните жлъчни пътища. Постоперативен панкреатит се проявява в 1% от случаите при холецистектомия и в 8% от операциите на жлъчното дърво. Постоперативният панкреатит понякога съпътства оперативни интервенции извън коремната област като кардио-пулмонален байпас, операциите в областта на паразитовидните жлези и бъбречните трансплантации. Смъртността при това заболяване варира в интервала между 30% и 40%, а според някои автори – над 50%^[1,2,3].

ПАТОЛОГИЧНИ ПРОМЕНИ ПРИ ПОСТОПЕРАТИВНИЯ ПАНКРЕАТИТ (ПОП)

Патологичните промени при ПОП включват некротични промени на паренхима, перипанкреатична некроза на мастните тъкани около задстомашната жлеза и асоциираната с това възпалителна реакция. Разпространението на тези промени е директно свързано с тежестта на ПОП. Фазите на протичане на постоперативния панкреатит са същите като на острия панкреатит^[4]. Този панкреатит, въпреки факта, че се нарича „остър“, не може да бъде обхванат от

съществуващите класификации за остър панкреатит – от Атланта (1992 г.) и Марсилската класификация от 1984 г. Поради това е най-удачно да бъде разгледан като отделно заболяване, класифицирано на базата на етиологията и патогенезата си – Millbourn et al. (1949 г.).

ЕТИОЛОГИЯ И МЕХАНИЗЪМ НА ПОП

Постоперативният панкреатит е често компликация при разнообразни оперативни намеси в коремната хирургия. Основно оперативните интервенции, усложняващи се с ПОП, могат да бъдат класифицирани в няколко групи. Обединяващият признак за класифицирането им в тези групи е етиологичният причинител и механизмът на постоперативния панкреатит. През 1949 г. Millbourn, на базата на своите проучвания, създава класификация на причините, които довеждат до постоперативен панкреатит, която и до днес е валидна и не е претърпяла промени^[5]:

1. Механична увреда директно върху паренхима на панкреаса и панкреатичните канали;
2. Нарушения на кръвоснабдяването на жлезата, които довеждат до исхемия;
3. Постоперативни причини, довеждащи до спазъм или запушване на сфинктера на Оди.
4. Застой и рефлукс на дуоденално съдържимо. Намеси върху жлъчните пътища и жлъчния мехур - холецистектомии, ревизии на жлъчното дърво и поставяне на билиарни дренажи, резекции на жлъчните пътища и билио-дигестивни анастомози, папилосфинктеротомии и папилосфинктеропластики.

ЕТИОЛОГИЯ НА ПОП ПРИ ОПЕРАТИВНИ НАМЕСИ ВЪРХУ ЖЛЪЧНИЯ МЕХУР И ЖЛЪЧНИТЕ ПЪТИЩА

При много от случаите на ПОП основната причина за наличието му са не установени предоперативно или по време на оперативната интервенция конкременти в жлъчните пътища. Премайнавайки през терминалния хо-

ледох и общия билиопанкреатичен канал, те предизвикват обструкция на оттичането на жлъчка и са предиспозиция за рефлукса към панкреатичния канал. Жлъчката, рефлуктирана в панкреатичния канал, води до активиране на панкреасните ензими интрапаренхимно и до самосмилане на жлезата^[4]. ПОП е асоцииран с различни по своята природа причини като травми на панкреаса след ексцизия и сутура на дуоденални язви може директно да се прошие по невнимание дуктус панкреатикус, като по този начин да се доведе до неговата пълна или частична обструкция, или вследствие на ексцизията да се нанесе механична травма върху панкреаса, дуктус панкреатикус или папила дуодени. При травма на папилата, тя изпада в траен спазъм, който довежда до обструкция на изхода на панкреатичния канал и впоследствие - ПОП. Често при експлорация на жлъчните пътища се установява стеноза на папилата, което налага извършването на оперативни интервенции с цел дилатация на последната. Такива са папилосфинктеропластиката, папилосфинктеротомията и дилатацията на папилата. Много често при холецистектомия и при операция на екстрахепаталните жлъчни пътища се поставят дренажи в билиарното дърво. Тези дренажи биват различни видове – трансцистични, Т-образни, транспапиларни – преминаващи през папила Фатери. Тези дренажи могат да доведат до появата на ПОП. Механизмът на панкреатита при трансцистичните и транспапиларните дренажи е следният – при преминаване на дрена през папила Фатери, той механично дразни сфинктерния комплекс и предизвиква спазъм на сфинктера на изхода на панкреатичния канал, обструкция и оттам - ПОП.

Намеси върху стомаха и дуоденума – гастректомия, стомашна резекция, гастро-ентеростомии, ексцизия или сутура на дуоденални язви или тумори

Механична увреда директно върху паренхима на панкреаса и панкреатичните канали - такива увреди на-

стъпват в случаите на тежки мобилизации на главата на панкреаса, в случаите на ексцизия на пенетрация на стомашна язва в паренхима на задстомашната жлеза. Наблюдават се и при карциномни инфилтрации на тумора през стената на стомаха в паренхима на панкреаса, които налагат заедно със стомашната резекция или гастректомия да се извърши и панкреатична резекция. В описаните случаи една от основните предпоставки за постоперативен панкреатит е вариативността на анатомията на каналчестата система на панкреаса^[5]. Millbourn описва четири варианта на каналчестата система на панкреаса и Арей добавя още един. При всички тези варианти на анатомията на каналчестата система на панкреаса се изтъква възможността при оперативна интервенция, по повод на пенетрирала в главата на панкреаса стомашна язва или инфилтрирал в панкреатичния паренхим стомашен тумор, да се нанесе увреда върху по-повърхностно разположения дуктус pancreaticus minor – Santorini. В около 40% от случаите този „малък“ панкреатичен канал е основният дрениращ панкреатичната секреция. Неговото случайно травматизиране, перфориране или лигиране довежда до появата на ПОП^[5,21].

Нарушения на кръвоснабдяването на жлезата

Панкреатичната жлеза се кръвоснабдява от няколко артерии. Тези, кръвоснабдяващи тялото и опашката на жлезата, са клонове на артерия лиеналис – а. pancreatica dorsalis, а. pancreatica inferior, а. pancreatica magna и а. caudae pancreatis. Артериите, кръвоснабдяващи главата на панкреаса, са клонове на артерия гастро дуоденалис – аа. pancreaticoduodenales superior, anterior et posterior и а. pancreaticoduodenalis inferior – клон на а. mesenterica superior. В много случаи нормалната анатомия на тези артерии е видоизменена поради вариетети на артериалната система. Burton, Eckman and Нахо описват няколко случая на вариации в кръво-

снабдяването на панкреаса поради видоизменения в артериите, отделящи се от трункус целиакус и артерия мезентерика супериор. Липса на а. pancreaticoduodenales superior anterior и отделяне на а. colica media и а. pancreaticoduodenalis inferior от а. gastroduodenalis. Липса на а. pancreaticoduodenalis inferior или нейни вариации, при които тя произхожда от а. mesenterica superior или от а. epiploica dextra. При всички случаи на вариации на артериалното кръвоснабдяване на панкреатичната жлеза и непознаване от страна на хирурга на тези промени, съществува повишен риск за исхемизиране на панкреаса при лигиране на някоя от описаните артерии при оперативна интервенция^[5].

Постоперативни причини, довеждащи до спазъм или обструкция на сфинктера на Оди При всички стомашни резекции тип Billroth II и всички тотални гатректомии се налага да се резецира дуоденумът и да се затвори на глухо дуоденалният чукан. Съществуват редица хирургични техники. Понякога патологичният процес, налагащ оперативната намеса, е разположен ниско в полоро-атралната област на стомаха. Това налага дуоденумът да бъде прерязан по ниско от обичайното. Тази ситуация крие редица рискове. От една страна – възможност за инсуфициенция на шевове на дуоденалния чукан, поради липсата на достатъчно тъкан за доброто му затваряне, а от друга страна – създаване на условия за появята на ПОП. Най-често това се постига при притискане, стесняване или лигиране на папила дуодени при затваряне на дуоденалния чукан.

Застой и рефлукс на дуоденално съдържимо

Затворената бримка на Пфефер представлява модел на затворена сляпа бримка. Нормално панкреатичните ензими се секретират в неактивни проензимни форми, които биват активирани от ентерокиназата – процес, осъществяващ се в дуоденума. При Billroth II стомашни резекции и гатректомии с “омега” тип

езофаго-йейюностомия при възстановяване на чревния пасаж в някои случаи се получават условия, довеждащи до обструкция или затруднен пасаж в аферентната бримка. Получава се застой на активирани панкреасни ензими, размесени с жлъчка и хранителни частици. Застоят довежда до хипертензия в дуоденалния чукан и разтягане на стените му. При тези условия и наличие на допълнителна папила дуодени минор, която априори е с несъвършен сфинктерен апарат, се създават предпоставки за рефлукс на дуоденално съдържимо с активирани ензими обратно към панкреасния канал. Рефлуксът на активирани ензими към каналчестата система на жлезата предизвиква ПОП^[6,7,8,9,10].

Чернодробни резекции

В тази група влизат както анатомичните чернодробни резекции – хемихепатектомии, лобектомии и сегментектомии, така и атипичните чернодробни резекции и метастазектомии. Механизмът на ПОП при чернодробни резекции не е напълно изяснен. Но според теорията на Hashimoto et al. при чернодробни резекции в зависимост от техниката, използвана за разединяване на паренхима, голяма роля играе навлизането на кръв в отворените жлъчни канали по време на чернодробната резекция. Тази ятрогенно предизвикана хемобилия довежда до получаване на различни по големина кръвни коагулули в жлъчното дърво. Те, мигрирайки към папила Фатери по посока на нормалния жлъчен отток, предизвикват обструкция на папила Фатери. Тази обструкция довежда до рефлукс на жлъчка към панкреатичния канал и ПОП. При големи чернодробни резекции се използват различни техники за намаляване до пълно спиране на кръвотока, постъпващ в черния дроб. Тези техники, с различни модификации, се базират основно на прийома на Pringle за клампиране на хепатодуоденалния лигамент и премахване на хепатофужния кръвоток. Така се постига по-малко интраоперативно кърве-

не и респективно по-малка кръвозагуба по време на чернодробната резекция. Много автори обаче изказват мнение, че Pringle-маньовъра и различните негови модификации, са една от основните причини за ПОП при чернодробни резекции. E Abdalla et al, както и Kubota et al. изказват теории, че хиперамилаземията след приложен Pringle е вследствие на получената се венозна конгестия в сплахникуса, респективно в панкреаса след спиране на хепатофужното кръвоснабдяване^[31,30,32]. Относно тежестта на венозната конгестия, постигната при прилагане на Прингъл, Kubota, Makuuchi et al. представят рандомизирано изследване на две групи от пациенти. При първата провеждат чернодробна резекция с прилагане на Прингъл маньовър, а при втората освен Прингъл, налагат и клампа на горната мезентериална артерия. Вследствие на това венозната конгестия при втората група е по-малка поради намаленото артериално снабдяване на панкреаса с кръв. Респективно и серумните нива на амилазата при втората група са по-слабо завишени постоперативно^[11].

Панкреатични резекции, панкреато-кисто-гастростомии, панкреато-кисто-йейюностомии, панкреато-дигестивни анастомози

Постоперативният панкреатит при оперативните интервенции от тази група възниква вследствие на директната оперативна травма, нанесена върху задстомашната жлеза. Директната увреда на панкреатичния паренхим довежда до некроза на клетките му. Това провокира процеси на активиране на ензимите и автолиза на панкреатичната тъкан. Неразпознаването на вариететите в каналчестатата система на панкреаса може да доведе до лигиране на главния панкреатичен канал и да се предизвика обструктивен панкреатит. Нарушения на кръвоснабдяването на жлезата, които довеждат до исхемия в зоната на резекция и анастомоза. Застой и рефлукс на чревно съдържимо в зоната на анастомоза-

та. По този механизъм ПОП възниква в голяма част от случаите с десни резекции на панкреаса – операцията на Whipple и нейните различни модификации. В по-малка част механизмът става причина за ПОП при панкреато-кисто-гастро и йейюно-стомиите и панкреато-дигестивните анастомози^[14]. Независимо от вида на оперативната техника, панкреатичните ензими, секретирани в неактивна форма от панкреатичния остатък, се изливат в тънкото черво през напращаната панкреато-вирсунго-йейюно анастомоза. При контакт с чревната мукоза, те се активират от ентерокиназата. Активираните ензими се отнасят с перисталтиката на йейунума дистално, но при постъпване на стаза в отводящата бримка, активираният панкреатичен секрет започва да действа в областта на анастомозата. Активираните ензими предизвикват автодигестия на панкреатичния паренхим и панкреато-йейюноанастомозата. Липсата на анатомичен сфинктерен комплекс на панкреатичния канал след направената резекция е предпоставка за рефлукс през него на активирани ензими и за развитие на ПОП^[12,13,14]. Използването на протеза или стент, вградени в панкреато-вирсунго-йейюноанастомозата, отдалечава панкреатичния сок от анастомозата. Чрез този способ се подпомага оттичането на панкреатичния секрет и активирането на протеолитичните ензими става далеч от анастомозата. Освен това, поради по-добро оттичане на секретата, се намаляват условията за рефлукс за активирани ензими обратно към панкреатичния канал^[12,13].

Спленектомия и ПОП

Постоперативният панкреатит при спленектомия възниква по два механизма: Директна травма на панкреатичния паренхим. Най-често травматизирането на панкреатичния паренхим при спленектомия настъпва в областта на опашката на панкреаса. Според Skandalakis et al. в около 50% от случаите опашката на жлезата е насочена и прилежи в хилуса на слезката. При лигиране на лиенал-

ната артерия в хилуса на слезката, най-често част от паренхима на опашката на панкреаса бива климпана и впоследствие попада в обхвата на наложените лигатури на артерия лиеналис^[16]. Ишемия на панкреасната тъкан при спленектомия е вторият механизъм. Тялото и опашката на панкреаса се кръвоснабдяват от артерии, водещи началото си от артерия лиеналис. Това са а. dorsalis pancreatis, а. magna pancreatis, а. transversalis pancreatic и а. cauda pancreatis. Изброените артерии проявяват силна вариабилност по отношение на мястото им на отделяне и големината им. Непознаването на анатомичните варианти на тези артерии, може да доведе до лигиране на някоя от тях и нанасяне на ятрогенна увреда и постоперативна ишемия на панкреаса, довеждаща до появата на ПОП^[16].

Дебелочревни и тънкочревни резекции и ПОП

В тази група операции влизат резекциите на дебелото черво – лява и дясна хемиколектомия и различните видове резекции на тънкочревни сегменти, както и всички обходни анастомози, в които участва тънкото черво. Макар оперативните интервенции да се извършват върху органи, анатомично непряко свързани с панкреаса и разположени относително по-отдалечено от него, появата на ПОП е честа находка в следоперативния период. Механизмът на заболяването настъпва по няколко начина: единият е чрез директна механична увреда върху панкреатичния паренхим при тежки ретроперитонелани и параортални лимфни дисекции. Вторият е свързан с появата на ишемия. Панкреасът може да бъде подложен на ишемия при дебелочревни и тънкочревни резекции и анастомози. Според Skandalakis et al. в редки случаи а. dorsalis pancreatis, която снабдява с кръв голяма част от панкреатичната тъкан, може да се отдели от а. colica media. Лигирането на тази артерия при извършване на дясна или лява хемиколектомия може да доведе до исхемизиране на панкре-

аса^[15]. При дебелочревни резекции, както и при тънкочревни анастомози със стомаха и дебелото черво, появата на ПОП се предизвиква от механизъм, в който основна роля играе дуоденостазата. Според David Spector et al при гастро-ентеростоми се получават условия за задръжка в тънкочревния участък диатално от дуоденума. Това от своя страна води до дуоденостазата, повишено дуоденално налягане и резултира в рефлукс през папила Фатери на активирани панкреасни ензими и появата на ПОП.

Операции на органи и структури, разположени анатомично отдалечени от панкреаса - предни резекции на ректум, пластики на предната коремна стена

Интерес представляват случаите на поява на ПОП при оперативни намеси на органи, разположени анатомично много далеч. ПОП се наблюдава, макар и рядко, при предни резекции на ректума и при пластики на предната коремна стена. И при двата вида оперативни намеси механизмът на настъпване на ПОП е неспецифичен. Смята се, че повишеното вътрекоремно налягане има основна роля за появата на панкреатита

КЛИНИЧНА КАРТИНА НА ПОСТОПЕРАТИВНИЯ ПАНКРЕАТИТ

Клиничната картина на развиващия се постоперативен панкреатит не е ясно представена поради маскиране на типичните симптоми от оплакванията, свързани с наскоро извършената операция. Типичен симптом е силната болка, най-често представена в епигастриума. Тя може да обхване и долните коремни етажи или долната част на гръдния кош. Повечето пациенти описват болката като силна, прободна и остра, излъчваща се право назад към гърба. Болката най-често започва внезапно и постепенно се увеличава до достигане на максимални нива. Гаденето и повръщането са постоянни, дори и при празен стомах. Поставената преди операцията назо-гастрична сонда облекчава гаденето и намалява позивите за повръщане. Болката при па-

циенти, страдащи от ПОП, може да бъде маскирана от приема на аналгетици в постоперативния период, както и да се маскира с болката от оперативната рана. Често се повишава телесната температура, което се обяснява с отделянето на проинфламаторни цитокини от увредения панкреас. Наблюдават се тахикардия, тахипнея и хиповолемия. Често се наблюдават плеврални изливи – едностранни или двустранни. Пациентите с тежък постоперативен панкреатит често развиват остро белодробно увреждане, което може да достигне до остър респираторен дистрес синдром. Понякога при пациенти, развили ПОП, се наблюдават качествени промени в съзнанието като резултат от хипотония, хипоксемия или отделяне в кръвната циркулация на токсини от възпаления панкреас. При тласък на ПОП се наблюдава спад в чревната моторика. Перисталтиката намалява – става глуха до липсваща. Коремът се подува, перкуторно се чува тимпаничен тон. Може да се появи мускулен дефанс. Тези промени могат да бъдат локализирани като находка само в епигастриума, но често са пръснати по целия корем. Палпираща се епигастрална формация, която представлява най-често възпаленият панкреас, заедно със заобикалящите го тъкани, може да бъде решаващ знак за поставянето на диагнозата ПОП.

ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА ПОСТОПЕРАТИВНИЯ ПАНКРЕАТИТ

1. Измерване на плазмените нива на амилазата: Активността на серумната амилаза винаги се повишава при постоперативен панкреатит. Повишените нива повече от 4-5 дневен срок предполагат или прогресиращо възпаление, или развитие на усложнения като псевдокиста, абсцес или панкреатичен асцит. Механизмите, отговорни за хипермилаземията, не са напълно изяснени. Някои автори – Guo-Jun Wang et al.^[19] предполагат, че по време на панкреатит амилазата и други храносмилателни ензими могат да се секретират от базолатералните повърхности на ацинарни-

те клетки и по този начин активираните дигестивни ензими получават достъп до лимфната и съдова система. От друга гледна точка, някои скоршни проучвания^[17,18] доказват, че по време на ПОП настъпват процеси, довеждащи до разхлабване на междуклетъчните контакти и дезмозоми, което позволява на ензимите от интралуменно (дуктално) пространство да достигнат периацинарните лимфни и интраваскуларни пространства. В някои случаи активността на серумната амилаза може да бъде нормална дори и по време на атаката. Това може да се дължи на преваляваща некроза на жлезата или при случаи на наслагване на панкреатит върху адвансиране на хроничен панкреатит, като в последните случаи не се развива хипермилаземия, тъй като екзокринната функция на панкреаса е силно нарушена.

2. Образно-диагностични изследвания: *Ехография*: тя може да бъде от полза за установяване на наличие на жлъчни конкременти и слъдж в жлъчния мехур. Изследването има лимитирана диагностична стойност поради наличието на обилно количество газове в тънките черва при развитие на ПОП и последваща чревна пареза. *Компютърна томография*: Компютърната томография (КТ) има голямо приложение, особено при прилагане на контрастно усилване. Тя може да покаже дори и малките промени в панкреаса при лек панкреатит, независимо от напрупаните в червата газове. КТ може да покаже промени по типа на панкреатичен оток и промени в перипанкреасните мастни пластове. При по-тежките случаи на панкреатит се наблюдават вариращи нива на панкреатична некроза и наличие на перипанкреатични или интрапанкреатични течностни колекции. *Магнитен резонанс*: Магнитният резонанс, според редица автори, има по-висока сензитивност и специфичност относно ПОП, отколкото компютърния томограф. Някои негови характеристики го правят незаменим метод в доказването

на постоперативните изменения в панкреаса.

ПРОМЕНИ В ОРГАНИЗМА, НАСТЪПВАЩИ ВСЛЕДСТВИЕ НА ПОСТОПЕРАТИВЕН ПАНКРЕАТИТ

Постоперативният панкреатит не е само локално развиващо се възпалително изменение, ограничено в пределите на задстомашната жлеза. При постоперативен панкреатит се проявяват изменения в далечно разположени органи и системи. *Изменения в бъбреците и бъбречната функция*: При остър панкреатит се развиват явления на тубуларна нефроза, тубуларен интерстициален нефрит и огнищен гломерулонефрит. Клинически у болните се появява олигоурия, албуминурия, хематурия, понякога се наблюдават цилиндри и незначително количество левкоцити. Всички тези понятия влизат в обобщения синдромокомплекс на токсичния нефрозо-нефрит. При постоперативен панкреатит, в някои случаи на изключително тежко протичане на заболяването, се стига до развитие на панкреато-ренален синдром, проявяващ се с олигоурия, промени в състава на урината, повишаване на нивата на урея в кръвта, на креатенина и нивото на калиевите йони. *Изменения в стомашно-чревния тракт*: От функционалните нарушения при острия панкреатит се наблюдава пареза на гастро-интестиналния тракт, проявяваща се с подуване на корема, задръжка на газове и изпразнения и рязко отслабване на перисталтиката, стигащо до поява на дискинетичен синдром. За панкреатита е характерна появата на повръщане, което не носи облекчение. *Изменения в слезката*: При постоперативен панкреатит измененията в слезката се проявяват с увеличени размери на органа. Често се наблюдават петна мастна некроза по капсулата на слезката. Понякога са налични и огнищни кръвоизливи в паренхимата и дистрофични изменения. В по-късни етапи на заболяването може да настъпи кръвоизлив от разрушените съдове или паренхим на слезката. *Изменения в белия дроб и плеврата*: В плевралната кухина при ПОП може

да възникне серозен или хеморагичен излив като реакция на състоянието. Впоследствие тези изливи могат да станат източник на гноен плеврит. *Изменения от страна на сърдечно-съдовата система:* Нарушенията от страна на сърдечно-съдовата система (ССС) се изразяват в ритмично-проводни нарушения, сърдечна слабост и сърдечна недостатъчност. Появяват се ритмично-проводни нарушения, вследствие на излива на различни ензими в кръвния серум при панкреатит, разграждането на глюкозата, тъканната ацидоза и натрупването на лактат се променя биохимията на миокарда. В условията на остър следоперативен панкреатит често се развиват усложнения като сърдечна слабост и недостатъчност – дължащи се на намаления контрактилитет на миокарда. Механизмът на тези патологични прояви се обяснява както с хиповолемичния момент генериран от спланхниковата и периферна вазална пареза, така и със спадане на контрактилитетът на сърдечния мускул и дилатация на камерите^[20]. Контрактилитетът на миокарда е нарушен едновременно поради липсата на енергетични метаболити и ацидозата, така и заради нарушената хомеостаза на важни йони като K⁺ (хиперкалиемия), Mg⁺ (хипомагнезиемия), хипофосфатемия^[20].

ЛЕЧЕНИЕ НА ПОСТОПЕРАТИВНИЯ ПАНКРЕАТИТ

Бива консервативно и оперативно. При диагностицирането на заболяването в ранните етапи на развитието му се предпочитат консервативните методи на лечение. Епизодът на постоперативен панкреатит преминава в две застъпващи се фази. Началната фаза включва острите възпалителни и автодигестивни процеси, които настъпват в панкреаса и в близките и отдалечени от него органи. Втората фаза основно се характеризира с развитието на локални усложнения вследствие на некрозата, инфекцията, локалната исхемия и увредата на панкреатичната тъкан. Лечението в началната фаза е насочено към потвърждаване на диагнозата и установяване на тежестта на заболяването, копиране на основните симптоми и спиране на прогресията на заболяването. В идеалния вариант диагнозата се поставя без необходимостта от повторна лапаротомия, която се оставя на втора линия, поради високия оперативен риск от ранни и късни постоперативни усложнения. Понякога, обаче, релапаротомията в случаи на ПОП е показана за установяване на диагнозата и за установяване тежестта на настъпилите изменения в панкреаса. Релапаротомия е необходима и в случаите на ПОП при лип-

са на отговор от страна на пациента на консервативната терапия.

ИЗВОДИ

Постоперативният панкреатит е възпалително заболяване, настъпващо в следоперативния период, което има патофизиологични механизми, както сходни, така и различни от тези на острия и хроничен панкреатит. Промените, които настъпват при него, засягат не само панкреаса, но и целия организъм. Периодът, в който се проявява заболяването е времето, когато поради редица фактори, като основното заболяване, оперативната намеса и общото изтощение на организма, пациентът е най-уязвим. В диагностичен план кръвните изследвания са един от основните източници на информация за тежестта на състоянието на пациента и развитието на последващи усложнения. Поради ранното си позитивиране в кръвта и относително ниската цена на изследване, панкреатичната амилаза се е утвърдила като основен предиктор в световен мащаб за развитие на постоперативен панкреатит. Чрез изследването на нейните вариации в ранния постоперативен период може да се предскажат усложненията, настъпващи при постоперативен панкреатит, въпреки че амилазата не е пряка причина за тези усложнения.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

- 1/Layer P, Keller J: Pancreatic enzymes: secretion and luminal nutrient digestion in health and disease. J Clin Gastroenterol 1999;28:3. [PMID: 9916657]
- 2/Miskovitz P: Role of selectins in acute pancreatitis. Crit Care Med 2001;29:686. [PMID: 11379542]
- 3/Opie EL: The theory of retrojection of bile into the pancreas. Rev Surg 1970;27:1. [PMID: 4906214]
4. Purohit-Septic Surgery prof. Stoian Popkiron MD DSc Sofia 1984 422-427
5. MILLBOURN, E. On acute pancreatic affections following gastric resection for ulcer or cancer and the possibilities of avoiding them. Acta chir. Scandinav., 9: 1-21, 1949.
6. David B. Hinshaw, Richard Carter, Harvey W. Baker, Robert A. Wise Postgastroctomy Afferent Loop Obstruction Simulating Acute Pancreatitis Ann Surg. Apr 1960; 151(4): 600-604.
7. PFEFFER RB, STASIOR O, HINTON JW. The clinical picture of the sequential development of acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. Surg Forum. 1957;8:248-251.
8. Case RM, Argent BE: Pancreatic duct cell secretion: Control and mechanisms of transport. In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, et al ed. The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease, 2nd ed. New York: Raven Press; 1993:301-350.
9. Owyang C, Logsdon CD: New insights into neurohumoral regulation of pancreatic secretion. Gastroenterology 2004; 127:957-964.
10. Kornfeld S: Trafficking of lysosomal enzymes in normal and disease states. J Clin Invest 1986; 77:1-6.
11. Kubota K, Makuuchi M, Noie T, Kusaka K, Sakamoto Y, Miki K, et al. Risk factors for hyperamylasemia after hepatectomy using the Pringle maneuver: randomized analysis of surgical parameters. Arch Surg 1998;133:303-8.
12. Roder JD, Stein HJ, Böttcher KA, Busch R, Heidecke CD, Siewert JR. Stented versus nonstented pancreaticoduodenectomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective study. Ann Surg. 1999;229(1):41-48.
13. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. J Gastrointest Surg. 2006;10(9):1280-1290.
14. Hosotani R, Doi R, Imamura M. Duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy reduces the risk of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. World J Surg. 2002;26(1):99-104.
15. Skandalakis PN, Colborn GL, Skandalakis LJ, Richardson DD, Mitchell WE Jr, Skandalakis JE. The surgical anatomy of the spleen. Surg Clin North Am 1993;73:747-768. [PubMed: 8378819]
16. Yikun Qu, Shiyun Ren, Chunmin Li, Songyi Qian, Peng Liu Management of Postoperative Complications Following Splenectomy Int Surg. 2013 Jan-Mar; 98(1): 55-60.
17. van Acker G J, Perides G, Steer ML. Colocalization hypothesis: a mechanism for intra pancreatic activation of digestive enzymes during the early phases of acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2006 Apr 7; 12(13): 1985-90.
18. Ajay Dixit, Rajinder K Dawra, Vikas Dudeja and Ashok K Saluja Role of trypsinogen activation in genesis of pancreatitis. Pancreas: a exocrine pancreas knowledge base, August 24, 2016 [DOI: 10.3998/panc.2016.25]
19. Guo-Jun Wang, Chun-Fang Gao, Dong Wei, Cun Wang Si-Quin Ding – Acute pancreatitis and pathogenesis World J Gastroenterol. 2009 Mar 28; 15(12): 1427-1430.
20. Yegneswaran B, Kostis JB, Pitchumoni CS. Cardiovascular manifestations of acute pancreatitis. J Crit Care. 2011 Apr; 26(2):225.e11-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2010.10.013. Epub 2010 Dec 23.

О. Златев
МБАЛ „Вита“ - София

Хроничната венозна недостатъчност и постфлебитен синдром

Хроничната венозна недостатъчност е силно смутено венозно връщане, което нерядко причинява дискомфорт на долните крайници, оток и кожни промени. Постфлебитният (посттромботичен) синдром е симптоматично проявена хронична венозна недостатъчност след дълбока венозна тромбоза (ДВТ). Причините за хроничната венозна недостатъчност са структурни нарушения, които водят до венозна хипертензия, обикновено чрез увреждане на вената или инкомпетентност на венозните клапи, както се случва, например, след ДВТ. Диагнозата се поставя чрез задълбочена анамнеза, обстоен физикален преглед и дуплекс ултрасонография. Лечението е чрез еластокомпресия, грижа за кожни увреди, рядко хирургия. Профилактиката изисква адекватно лечение на ДВТ и компресионни чорапи.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Хроничната венозна недостатъчност засяга приблизително 7-10% от популацията. Постфлебитният синдром може да засегне 1/5 до 2/3 от пациентите с ДВТ, обикновено в рамките на 1 до 2 години след острия венозен инцидент.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Венозното връщане от долните крайници се осигурява от свиване на мускулите на пресеца (мускулната помпа), която изтласква кръвта от интрамускулните венозни синуси и гастрокнемичните вени във и през дълбоките венозни магистрали. Венозните клапи насочват кръвта проксимално към сърцето и не позволяват обратно връщане. Хроничната венозна недостатъчност възниква след венозна обструкция (напр. при ДВТ), венозна клапна недостатъчност или намалена помпена функция на мускулите около вените (поради обездвижване). Това редуцира венозния поток проксимално и увеличава налягането

във венозната система (венозна хипертензия). Натрупването на течности в долните крайници (напр. при дясна сърдечна недостатъчност) също може да допринесе за хронична венозна недостатъчност, като предизвиква венозна хипертензия. Придобити, високодебитни артериовенозни комуникации, както и редки вродени малформации с ляво-десен шънт (синдром на Айзенменгер) могат да отключат заболяването също. Продължителната венозна хипертония причинява оток на тъканите, възпаление и хипоксия, което води до проява на характерните симптоми. Повишеното налягане може да се предаде на повърхностните вени, ако клапите в перфораторните вени, които свързват дълбоките и повърхностните венозни съдове са неефективни (преимуществено в групата на Кокит).

Най-често срещаната причина за хронична венозна недостатъчност е:

- Дълбоката венозна тромбоза

Други рискови фактори включват:

- Травма;
- Възраст;
- Затлъстяване;
- Разширени вени (по-често конгенитални).

Идиопатичните случаи често се приписват на недиагностицирана ДВТ. Постфлебитният синдром е симптоматична хронична венозна недостатъчност, която следва ДВТ. Рисковите фактори за постфлебитен синдром при пациенти с ДВТ включват проксимална тромбоза, повтаряща се ипсилатерална ДВТ и индекс на телесна маса (ИТМ) $\geq 22 \text{ kg/m}^2$. Възраст, женски пол и естрогенна терапия също са свързани със синдрома, но вероятно са неспецифични. Използването на компресионни чорапи след ДВТ намалява риска от хронична венозна недостатъчност.

Клинично очевидната хронична венозна недостатъчност може да е с бедна симптоматика, но винаги са налице характерните признаци; по-



стфлебитният синдром винаги генерира богата клинична изява. И двете разстройства са проблем, тъй като техните симптоми могат да имитират симптомите на остър ДВТ и двете могат да доведат до значително намаляване на физическата активност и качеството на живот.

Симптомите включват усещане за пълнота, тежест, крампи, болка, умора и парестезии в краката; тези симптоми се влошават при стояне или ходене и се облекчават от почивка и повдигане на крайниците. Упорит сърбеж може да придружава кожните промени. Признаците се появяват и задълбочават в хода на заболяването, разширени вени и оток до стазисен дерматит на долната част на краката и в глезените, със или без язва. Прасецът може да е болезнен при компресиране.

КЛИНИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ НА ХРОНИЧНА ВЕНОЗНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ (КЛИНИЧЕН СТАДИЙ И ПРОЯВИ)

- 0 - Няма признаци на венозна болест
- 1 - Ектатични или ретикуларни вени
- 2 - Разширени вени
- 3 - Оток
- 4 - Кожни промени, поради венозен застой (напр. пигментация, индурация, липодерматосклероза)
- 5 - Кожни промени, дължащи се на венозен застой и излекувана язва
- 6 - Кожни промени, поради венозен застой и активна язва

Венозният застой отключва лихенификация и хиперпигментация. Венозният дерматит се проявява с червеникавокафява хиперпигментация, индурация, венозна ектазия, липодерматосклероза (фиброзираш подкожен паникулит) и венозни язви. Стазисният дерматит често екзематизира (влажен дерматит). Венозните язви могат да се развият спонтанно или след като засегнатата кожа се надраска или нарани. Обикновено те се появяват около медиалния малеол, плитки и влажни са и могат да бъдат неприятни (особено при лоши грижи) или болезнени. Те не проникват в дълбоката фасция. Венозните язви се развиват в резултат на недостатъчно лекуван стазисен дерматит. Те могат бързо да следват първите признаци на застойния дерматит. За разлика от тях, язви поради периферна артериална болест засягат фасции, сухожилия или кост.

Отокът на краката има тенденция да бъде ед-

ностранин или асиметричен. Двустранният симетричен оток е по-вероятно да е резултат от системно разстройство (напр. сърдечна недостатъчност, хипоалбуминемия) или някои лекарства (напр. блокери на калциевите канали).

Като цяло, освен ако за долните крайници не се полагат специални грижи по подходящ начин, пациентите с някаква проява на хронична венозна недостатъчност или постфлебитен синдром са изложени на риск от преминаване към по-напреднали форми.

ДИАГНОСТИКА

- Клинична оценка
- Ултрасонография за изключване на ДВТ

Диагнозата обикновено се основава на анамнеза и физикален преглед. Клинична система за оценка, която класира 5 симптома (болка, крампи, тежест, сърбеж, парестезия) и 6 признака (оток, хиперпигментация, индурация, венозна ектазия, бяла хиперемия, болка при компресия на прасеца) в скала от 0 (отсъстваща или минимална) до 6 (тежка) все повече се признава като стандартен диагностичен инструмент за тежестта на заболяването. Дуплексната ултрасонография на долните крайници надеждно изключва или потвърждава ДВТ. Отсъствието на оток и на мален глезенно-брахиален индекс (ABPI) предполагат периферна артериална болест, а не хронична венозна недостатъчност и постфлебитен синдром.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечението зависи от тежестта на разстройството и включва:

- Повдигане на краката;
- Компресиране с помощта на превръзки, чорапи и пневматични устройства;
- Локални грижи за раните;
- Лечение на вторичната инфекция, когато има такава;
- Хирургия.

Някои експерти смятат също, че редукцията на телото, редовното физическо натоварване и намаляването на готварската сол може да са от полза за пациенти с двустранна хронична венозна недостатъчност. Въпреки това, всички интервенции могат да бъдат трудни за изпълнение.

Повдигането на краката над нивото на дясното предсърдие намалява венозната хипер-



тония и оток, подходящо е за всички пациенти и трябва да се прави минимум 3 пъти на ден за ≥ 30 минути. Въпреки това повечето пациенти не могат да се придържат към тази схема през деня.

Компресията е ефективна за лечение и предотвратяване на ефекта от хронична венозна недостатъчност и постфлебитен синдром и е показана за всички пациенти. Еластичните превръзки се използват първоначално, докато отокът и язвиите отшумят и се стабилизира размера на краката. След това се използват компресионни чорапи. Чорапи, които осигуряват 20-25 mmHg дистално циркулярно налягане, са показани за по-малки разширени вени и лека хронична венозна недостатъчност; 25 до 30 mmHg е показан за по-големи разширени вени и умерено заболяване; и >35 -40 mmHg е показан за тежко заболяване. Чорапите трябва да се обуйат, когато пациентите се събудят,

преди отокът на краката да се влоши с активността и трябва да упражняват максимално налягане в глезените и постепенно по-малка компресия проксимално. Придържането към това лечение варира. Много по-младите или по-активни пациенти смятат чорапите за дразнещи, ограничаващи или козметично нежелателни. Възрастните пациенти могат да имат затруднения с поставянето им.

Периодичната пневматична компресия използва помпа за циклично надуване и изпускане на кухи пластмасови гамаши. Тя осигурява външно компресиране, изтласкване на кръв и течност от долната част на краката. Ефективно лекува тежък постфлебитен синдром и язви на венозен застой, но може да не е по-ефективна от компресионните чорапи.

Локалната грижа за раните е важна при лечението на язва на венозен застой. При правилно поставяне на превръзки с цинков оксид, покрити с компресионни превръзки и подомения

седмично, почти всички язви заздравяват. Оклюзивните интерактивни превръзки (напр. хидроколоиди като алуминиев хлорид) осигуряват влажна среда за заздравяване на раните и стимулират растежа на нова тъкан; те могат да се използват за язви с лек до умерен ексудат, но добавени към обикновената превръзка с цинков оксид са скъпи. Сухите пасивни превръзки са абсорбиращи, което ги прави най-подходящи за по-тежък ексудат.

ПРЕВЕНЦИЯ

Първичната профилактика включва адекватна антикоагулантна и тромболитична терапия след ДВТ и използване на компресионни чорапи до 2 години след ДВТ или травма на венозните съдове на долните крайници. Промените в начина на живот (редукция на тегло, редовни упражнения, намаляване на готварската сол) могат да намалят риска чрез намаляване на венозното налягане в долните крайници.

Troxigel® Troxigel®

- Троксерутин
- Екстракт от мед
- Екстракт от невен
- Пантенол

extra

- Троксерутин
- Екстракт от конски кестен
- Екстракт от гинко билоба
- Пантенол
- Ментол

ЛЕКОТА И КРАСОТА ЗА ВАШИТЕ КРАКА



М. Николова,
асистент, д.м. специа-
лист Хранене и диети-
тика, Катедра Хигиена,
МУ - София

Когато терапевтичният ефект на лекарства не е достатъчен. Известна подправка срещу коронавируса COVID-19

Когато става дума за вирусни заболявания, динамичните новини за заразяването с нови заболявания и дори епидемии от тях не бива да ни изненадват прекалено. Инфекциозните заболявания афектират по-голям брой хора, поради драматично намаляващите разходи за пътуване и разширяването на туристическите локации в световен план. Коронавирусът, който за пръв път е наблюдаван в Китай през декември, сега заплашва и се развива из целия свят в различна степен.

ХРАНЕНЕ И ИМУНИТЕТ (ИМУНОНУТРИЦИЯ)

В последните години се натрупаха данни за неоспоримата роля на макронутриентите (пълноценни протеини и моно- и полиненаситените мастни киселини), значението на микронутриентите (витамини – D3, K2, B6, B12, C и минералите – желязо, цинк) и ред биологично активни вещества (куркумин, резвератрол, пиперин, Q-ензим 10 и пр.) в поддържането на здравето на имунната ни система (имунонутриция). От друга страна, редица имунологични състояния, автоимунни заболявания, наличието на остро и хронично възпаление в организма изискват специфични диетотерапевтични подходи.

БОРБАТА СРЕЩУ ВИРУСИТЕ

Макар че модерната медицина успешно побеждава или намалява броя на различни патогенни бактерии и вирусни инфекции, настоящата пандемична криза показва, че съществуващите до момента лекарства не могат напълно да контролират тази заплаха. Допълнително, и популационната резистентност на инфекциозни заболявания към тези медикации нараства, а различни експерти се обръщат към натурални молекули в търсене на нови методи за лечение.

Куркумин или диферулоилметан с химическа формула от (1,7-бис (4-хидрокси-3-метоксифенил) -1,6-хептадиен-3,5-дион) и други куркуминоиди съставляват основни фитохимикали от *Curcuma longa* L. от семейство Zingiberaceae. Това полифенолно съединение, заради разнообразните си биологичноактивни ефекти и специфични характеристики се проучва от огромен брой изследователи в цял свят по отношение медицинските си

ползи в различни области на медицината. Куркумата, древна, оцветяваща, азиатска подправка, основен източник на куркумин, традиционно се използва за много лекарства.

Традиционно се използва коренището на *Curcuma longa* като антиминобно средство, както и за средство за защита от насекоми. Редица проучвания съобщават за широкоспектърната антиминобна активност на куркумина, включително антибактериални, антивирусни, противовъзпалителни и антималярийни ефекти.

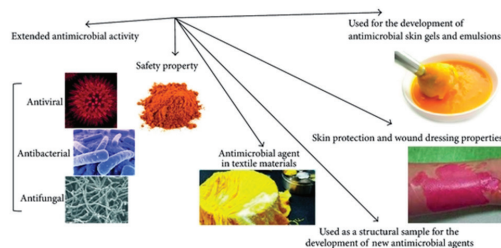
Куркуминът показва своята безопасност в клинични проучвания върху хора при високи дози (12 g/ден). Особен интерес понастоящем представлява противовирусната му активност.

Липса на ефективни терапевтици за повечето вирусни заболявания, поява на антивирусна резистентност към лекарства и висока цена на някои антивирусни терапии налагат намирането на нови ефективни антивирусни терапии. Освен това, съществуващите антивирусни терапии невинаги са с добра поносимост или са с незадоволителна ефективност. Доказано е, че куркуминът като растително производно има широк спектър от антивирусна активност срещу различни вируси (Табл. 1).

Антивирусният ефект на Куркумата, чийто активен ингредиент е Куркумина, е наблюдаван при тестове с Хепатит, Инфлуенца, ХИВ, HPV и др. Сравнен с контролна група, Куркуминът успява да намали мултипликацията на грипния вирус тип А с 90%, докато реистентността към инфекцията, която често се наблюдава към медикаменти като Amantadine напр., при него не се наблюдава. Благодарение на своите антивирусни свойства, Куркуми-

нът също може да се използва в борбата срещу COVID-19, познат като коронавирус или SARS-CoV2. В този случай обвинката на вируса, която участва във всички стадии от развитието му, от заразяването до разпространяването, е изключително важен таргет. Проучванията показват, че Куркуминът преодолява ригидността на обвивката на коронавируса, като по този начин го затруднява да се прикрепя до човешки клетки и в същото време да се развива и размножава в човешкото тяло. Поради отчетената висока способност за вирулентност на COVID-19 през последните месеци, бяха проведени няколко проучвания за откриване и въвеждане на антивирусни лекарства COVID-19. Резултатите от многобройни проучвания показват, че протеазните инхибитори, които съставляват основната част от растителните производни, могат да бъдат много ефективни в контролирането на инфекция, причинена от вируси. Скорошно биоинформативно проучване сравнява инхибиторните ефекти срещу новата протеаза на COVID-19 вируса на вторични метаболити от 8 широко използвани в практиката лечебни растения, с доказани антивирусни, антибактериални и противовъзпалителни ефекти (Табл. 2). Резултатите от това проучване показват, че изследваните съединения могат ефективно да инхибират ензима на вирусната COVID-19 протеаза, като повлияват ключови аминокиселини в активния й център. От проучените съединения, Куркуминът има по-силна връзка и висок афинитет с протеазата на COVID-19. Той е с доказани противовъзпалителни свойства и е мощен антиоксидант. Проявява и аналогични ефекти, подобни на обикновените болкоуспокояващи. Противовъз-

палителният ефект на Куркумина е съпоставим с противовъзпалителния ефект на стероидни и нестероидни лекарства, съдържащи фенилбутазон, посредством инхибиране синтеза на възпалителни простагландини (Menon & Sudheer, 2007). Проучането на Narges Mohammadi и Neda Shaghaghi (Inhibitory effect of eight Secondary Metabolites from conventional Medicinal Plants on COVID-19 Virus Protease by Molecular Docking Analysis) сочи, че про-



Фиг. 1
Антимикробна активност на куркумина

Вирус	Противовирусна субстанция	Тип на противовирусната активност
HIV	Куркумин	Директно инхибиране експресията на HIV-1 LTR-гените
	Куркумин, редуциран куркумин, алил-куркумин, токоферил-куркумин	Инхибиране на Tat-медираната трансактивация на HIV-1 LTR
	Куркумин, куркумин бор комплекс	Инхибиране на HIV-1 и HIV-2 протеазите
	Куркумин	Инхибиране на HIV-1 интегразата
	Куркумин	Инхибиране на ацетирането на Tat-протеина
	Куркумин	Няма противовирусен ефект в клинични проучвания
Грипен вирус	Куркумин	Инхибиране на хемаглутинацията
HSV-1	Куркумин, галий-куркумин	Подтискане на HSV-1 репликацията
HSV-2	Куркумин	Гигнификантен ефект в експеримент с мишки
Коксаксавирус	Куркумин	Инхибиране на репликацията посредством UPS-дисрегулация
HBV	Воден екстракт от Куркума	Супресия на HBV репликацията, посредством повишаване нивото на p53
HCV	Куркумин	Подтискане репликацията на HCV посредством супресия Akt-SREBP-1 пътя
HPV	Куркумин	Инхибиране експресията на вирусните онкопротеини Е6 и Е7
HPV	Куркумин	Даунрегулиращ ефект върху транскрипцията на HPV-18
JEV	Куркумин	Намаляване продукцията на инфектиращите вирусни частици
HTLV-1	Куркумин	Даунрегулация на JunD протеина в HTLV-1-инфектираните Т-клетъчни линии

Табл. 1
Противовирусна активност на *Curcuma longa* и на куркумина

Растение	Научно наименование	Активен метаболит
Чесън	<i>Allium sativum</i>	Диалил дисулфид
Куркума	<i>Curcuma longa</i>	Куркумин
Лют пиеер	<i>Capsicum</i>	Капсаицин
Кардамон	<i>Elettaria</i>	Лимонен
Джоджен	<i>Mentha pulegium</i>	Тимол
Женско биле	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Кумарин
Коприва	<i>Stachys schtschegleevi</i>	Вербаскозид
Трагакант	<i>Astragalus gossypinus</i>	Глюкуронова киселина

Табл. 2
Проучвани лечебни растения и биологично активни субстанции по отношение инхибирането на протеазата на COVID-19.

учените биологичноактивни съединения успешно биха инхибирали новия ензим на коронавирусната протеаза, като Куркумина, вторичният метаболит на Куркумата има най-силното взаимодействие с протеазния ензим COVID-19. Още през 2011 г. се съобщава за потенциален ефект на Куркумин върху спирането на вирусната репликация посредством инхибиция на 3CL протеазата на SARS-CoV в порядъка на 3-10 μ M при изследване на различни потенциални противовирусни агенти върху животински модел.

Добре проучени са и противовъзпалителните свойства на Куркумина. Проучванията показват, че той намалява случаите на тежка пневмония, често услож-

нение на грипния вирус при пациенти с коронарна болест на сърцето. В допълнение, има доказателства, че намалява ARDS (остър белодробен дистрес синдром), който се наблюдава при 29% от случаите на протичане на COVID-19 заболяването. По тези причини, случаите на коронавирус или грип тип А, биха се повлияли от приема на Куркумин по два начина – като унищожаване на инфекцията и намаляване на усложненията, съпътстващи я. Показано е, че куркуминът има плеiotропни ефекти, регулиращи транскрипционните фактори (напр. NFkB), цитокини (напр. IL6, TNF-алфа), адхезионни молекули (например, ICAM-1) и ензими (напр. MMP), които играят основна роля при възпаление-

то и онкогенезата. Тези ефекти могат да бъдат от значение за редица белодробни заболявания, които се характеризират с абнормни възпалителни реакции, като астма или хронична обструктивна белодробна болест, остри респираторни синдроми на дистрес, белодробна фиброза и остро увреждане на белите дробове, включително като последица и усложнение на инфекцията с COVID-19 вируса.

АБСОРБЦИЯ НА КУРКУМИНА

Въпреки страхотните му ползи, Куркуминът е нискоусвоим от човешкия организъм. В гастроинтестиналния тракт, и в частност стомаха, Куркуминът се кристализира, като след тази реакция остават минимални количества. Първото място, на което се разтваря с тънките черва, където се разгражда до не-биоактивни съединения. Дори и да проникне в кръвообращението, не остава там дълго – метаболизира се от черния дроб и напуска тялото.

Когато търсим начини за доставяне на куркумин, там, където е нужен (човешките клетки) основната задача е да се защити субстанцията от ефектите на храносмилателния тракт и да се подобри абсорбцията. За да се реши този проблем, е разработена микрокапсулираната форма на куркуминови екстракти от куркумата и този материал е базата на SmartHitIV Curcumin. Поради структурната прилика на съставните компоненти на микрокапсулата (фосфолипиди) с тези, изграждащи клетъчните мембрани на човешките клетки (фосфолипиди), тази форма е лесно разпознаваема и абсорбируема от клетките, което я прави добър по-ефективен. Допълнително свойство на липозомалния носител е, и че запазва структурната си цялост, преминавайки през стомаха, като по този начин не позволява на Куркумина, затворен в нея, да кристализира в стомаха.

Липозомните хранителни продукти и хранителни добавки предлагат много ползи, в сравнение със стандартните орални форми (таблетки, капсули и пр), а именно: Висока бионаличност и абсорбция; Защита на хранителните вещества от силно киселинната среда на гастроинтестиналния тракт; Увеличаване на оралния прием още в устната кухина посредством лигавицата; Повишено усвояване в клетките на доставяните микроелементи и биоло-

гично-активни вещества, независимо от тяхната форма и хидрофилност/хидрофобност; Могат да съдържат както водоразтворими, така и мастноразтворими вещества; Течната форма на липозомите е изключително подходяща за хора, които имат проблем с преглъщането на големи капсули и таблетки.

ЕФЕКТ НА ОБЩ ЕНЕРГИЕН ПРИЕМ И МАКРОНУТРИЕНТИ ВЪРХУ ИМУННИЯ СТАТУС

Специфичната защита, осъществявана от лимфоцитите се осъществява, благодарение на отделянето на антитела или имуноглобулини, които в своята същност представляват белтъчни молекули. Затова недохранването, свързано с намаляване на енергия и белтък, нарушава функциите на имунната система. По същата причина бързото отслабване и гладуване имат негативен ефект върху имунитета. От друга страна, наднорменото тегло, затлъстяването и последващи заболявания като диабет тип 2, хипертония и сърдечно-съдови заболявания също негативно повлияват функциите на имунната система. Неблагоприятно действие върху имунната система има също приемът на голямо количество захар и преработени храни.

Приемът на твърде много мазнини или прекалено малко също може да доведе до нарушения в имунните функции. От особено значение са есенциалните мастни киселини (омега-3 и омега-6), които са предшественици на важни сигнални молекули на имунната система. Не бива, обаче, да се прекалява с тях, за да нямам обратен ефект, т.е. есенциалните мастни киселини не бива да превишават 4% от калорийния прием.

РОЛЯ НА НЯКОИ МИКРОНУТРИЕНТИ ЗА НОРМАЛНОТО ФУНКЦИОНИРАНЕ НА ИМУННАТА НИ СИСТЕМА

Най-често споменаваните микронутриенти, отговорни за нормалната функция на имунната система са витамини от група В и по-специално витамин В12, мастноразтворимите витамини D3 и K2, желязото, полифенолни съединения, като Куркумин са едни от най-широко разпространените микродефицити в световен мащаб. И само 2 числа: смята се, че около 1 милиард човека в света страдат от дефицит/не-

достатъчност на витамин D и други 4 милиарда са с различно изразен по тежест железен дефицит, оценените неадекватни нива витамин В12 засягат около 40% от популацията.

ДОПЪЛНИТЕЛНИ ФАКТОРИ (3-ТЕ С) – СПОРТ, СЪН, СТРЕС

От изключителна важност е да се поддържа физическа активност, за да се подсили имунната система, дори и в условия на карантина. Спортът, дори и в малки дози, подсилва имунния отговор на организма, така че физическата активност помага да се превантат вирусни и други заболявания. В тези случаи приемът на Куркумин също е адекватен, тъй като подпомага възстановяването след спорт, благоденствие на противовъзпалителните си свойства и оттам повлиява болки, свързвани със спортването.

Недостатъчния сън (по-малко от 7 часа на вечер) също се отразява негативно върху имунните функции.

Важен фактор, който повлиява имунната система е стресът. Често той е съпътстван от негативно мислене, тревожност и нездравословни поведения (хранене, тютюнопушене, повишен прием на алкохол). Стресът често се поддържа чрез многократно премисляне на минали събития или притеснения за бъдещи такива. Под негово влияние организъмът влиза в режим „бий се или бягай“, който е помагал на предшествениците ни да оцеляват. В този режим се активира симпатиковата нервна система и започва секреция на хормоните адреналин и кортизол в кръвта. Това кара тялото да мобилизира мускулите и същевременно да подтисне имунната и храносмилателната система. Нездравословното хранене е друга причина за стрес в организма, а секрецията на кортизол води до увеличаване на енергийните запаси и мазнините. Хроничният стрес пречи значително на ефективността на имунната система.

Дефицити в приема на витамините А, Е, С, D, В6, В12 и фолиева киселина, както и минералите селен, мед и цинк са предпоставка за нарушения в имунната система, докато приемът на Куркумин повлиява благоприятно функцията на имунната система както по отношение превенция, така и като добавка в терапевтичните схеми срещу COVID-19 вирусната инфекция.

Smart Hit^{IV}™

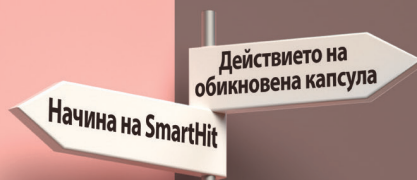
УСВОЯВАНЕ ПО НАЙ-ЕФЕКТИВНИЯ НАЧИН

Благодарение на
технологията EAT, се
създава микрокапсула,
наречена липозома.

Тя предпазва
веществото от
стомашните киселини,
ензими и соли.

Стените на
микрокапсулата са
направени от подобни на
клетъчните компоненти,
като това ѝ позволява
лесно да проникне в
клетката.

Сериата хранителни добавки
SmartHit е направена чрез
модерната технология на ефикасна
абсорбция (EAT), базирана на
микрокапсулиране. Микрокапсулата е
система за доставяне на хранителни вещества,
която осигурява до 6 пъти по-добра абсорбция
на витамини, минерали и растителни екстракти
от клетките.



Променливи
телесно pH и
температура

Стомашни
киселини

Чревни
ензими и
соли

Човешки
клетки



Dr. Liji Thomas, MD,
09.03.2020

Ваксинацията срещу ротавирусна инфекция не е свързана с риск от захарен диабет тип 1

Смята се, че ротавирусната инфекция е рисков фактор за захарен диабет тип 1 (T1DM), което предполага допълнителни активни изследвания относно ролята на атеноуираната ротавирусна ваксинация при деца. Ново проучване, публикувано в списание JAMA Pediatrics през март 2020 г., опровергава тези притеснения.

Захарният диабет тип 1 е автоимунно заболяване с генетична предиспозиция. При лабораторни експерименти с мишки е доказано, че ротавирусната инфекция ускорява развитието на 3Д тип 1 с подчертан отговор на антиротавирусните антитела сред уязвимите мишки. Установено е, че автоантителата срещу островните клетки също се увеличават. Някои учени са открили връзка между гастроинтестинална инфекция и T1DM при деца до 10 години.

В САЩ са лицензирани два вида ваксини, като в предишни проучвания беше доказано, че ваксинацията намалява честотата на 3Д тип 1. Целта на настоящото проучване е да открие връзката между тези твърдения.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Изследвани са около 390 000 деца в ретроспективен дизайн на проучване. Всички те са родени между 1 януари 2006 г. и 31 декември 2014 г. Проучването е извършено в 7 американски здравни организации, принадлежащи към Vaccine Safety Datalink, която използва електронни бази данни за здравни досиета, за да изследва безопасността на различните мишки.

В проучването Ротавирусната ваксинация е приложена при всички изследвани деца на възраст от 2 до 8 месеца. Момчетата и момичетата са представени еднакво.

Деца бяха разделени в три групи - напълно имунизирани до осеммесечна възраст, частично ваксинирани до тази възраст и такива, които не са приемали ротавирусна ваксинация.

РЕЗУЛТАТИ

От изследваната група деца, 93%, 4% и 3% съответно са изцяло, частично или не са били ваксинирани до осеммесечна възраст. Средният период на проследяване е 5.4 години. Ротавирусната ваксинация е свързана с от 31% до 55% намаление на острия гастроентерит, който би довел до прием в болница в годините от 2008 до 2013 г., спестявайки около 1,2 милиарда долара на здравната система. Това би подсказало целесъобразността от продължаването на ротавирусната ваксинация при кърмачета.

Честотата на захарен диабет тип 1 сред децата на възраст от 8 месеца до 11 години, според Международната класификация на болестите, е приблизително 21/100 000 човеко-години. В общата кохорта е имало 464 случая на деца на средна възраст 4.4 години при поставянето на диагноза.

Анализите показват, че рискът практически е непроменен при децата, които са напълно имунизирани, но е бил с 50% по-висок при онези, които са частично имунизирани. Освен това, учените не откриват риск за появата на захарен диабет тип 1 при използването на ваксината. Проучването е ограничено от липсата на проследяване на деца до 14-годишна възраст – период, през който 3Д тип 1 би могъл да се прояви. Освен това, неваксинираната кохорта е само 3% от цялата група. Изчисленията сочат, че изследването се използва само за откриване на относителен риск над 2,1. Част от неекспонираната кохорта (децата без нито една доза от ваксината) може да бъде ваксинирана и неотчетена, което води до погрешна класификация на тези деца, а това може да промени резултата към нула.

ИЗВОДИ

Липсата на сигнификантна връзка между ротавирусна ваксинация и риска от появата на диабет тип 1 контрастира с резултатите от по-ранни проучвания, като тези, проведени във Финландия и

Австралия, и проучвания, базирани на данни от медицински източници. Те показват обратна връзка между ротавирусна ваксинация и 3Д тип 1 при деца. Настоящото проучване е с много по-голяма продължителност на проследяването, като са предвидени и потенциално подвеждащи фактори, като раса, гестационна възраст при раждане, тегло на новороденото, фамилна анамнеза за 3Д тип 1 и кърмене. Не е открита значима връзка между ротавирусната ваксинация и появата на нови случаи на това състояние при деца.

Изводите, които изследователите правят, са следните: „Нашите открития не показват връзка между ротавирусна ваксинация и диабет тип 1 при деца. Въпреки че ротавирусната ваксинация може да не предотвратява появата на диабет тип 1, тези резултати трябва да осигурят допълнително уверение за обществото, че ротавирусната ваксинация може безопасно да се прилага на кърмачета“. Те призовават за повече изследвания с по-голям брой пациенти и достатъчно време за откриване на този риск, ако има изобщо съществувал такъв.

Източници:

Glanz JM, Clarke CL, Xu S, et al. Association Between Rotavirus Vaccination and Type 1 Diabetes in Children. JAMA Pediatr. Published online March 09, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.6324

Ротавирусните ваксини трябва да се приложат рано – преди първата симптоматична естествена инфекция (която обикновено е най-тежка)¹



Единствената 2-дозова
човешка ротавирусна
вакцина, чиято
вакцинационна схема
може да бъде завършена
възможно най-рано - до 10
тата седмица от живота!

Подпомага защитата
на бебетата срещу
ротавирусен
гастроентерит още от
първата доза^{3*}

~ 80% от страните прилагат Rotarix в техните национални имунизационни програми^{#4}

Rotarix е показан за активна имунизация на деца на възраст от 6 до 24 седмици за профилактика на гастроентерит, дължащ се на ротавирусна инфекция³

В клиничните проучвания най-често срещаните **нежелани лекарствени реакции са раздразнителност и диария**. Много рядко е докладвана инвагинация при рутинно прилагане на Rotarix. Честотата на докладвана хематохезия и гастроентерит при деца с тежка комбинирана имунна недостатъчност остава неизяснена.

• Инвагинацията е много рядка нежелана лекарствена реакция на Rotarix. Симптомите за инвагинация могат да включват тежка коремна болка, постоянно повтарящо се повръщане, кървави изпражнения, подуване на корема и/или повишена температура.

† Приложение о на Rotarix трябва да бъде **отложено** при лица с остро тежко фебрилно състояние или при лица с диария или повръщане. Наличието на лека инфекция не е противопоказание за имунизация.

[illegible][illegible]

Ротакс е запазена марка на Глаксосмитклиан. Лекарственият продукт по лекарско предписание, е трикратно по-дешава от 24-26 седмици. Безопасността на пациентите и на лекарствените продукти, които са в употреба, е гарантирана. За да се повиши ефективността на лекарствените продукти, предпазване или предотвратяване, ако се наблюдават неочаквани ползи или рискове на ефект, могат да се свържат с нас на телефон: (02) 950 35 10 / факс: (02) 950 36 05, или по електронна поща: medinfo@glaxosmithkline.com. Мотивирана агенция по лекарствата. За информация за медицински на Глаксосмитклиан, може да се свържете с нас на горепосочените телефони.

ГЛАКСОСМИТКЛИАН (19001) Уведомление 25/42/2018, 25/42/2018 по ЗЛПДМ
НМА, 2014/2015-2018, АГМА на изваждане на медицински 25/42/2018

М. Желязкова,
асистент, д.оз.
Медицински универси-
тет „Проф. Д-р Парас-
кев Стоянов“ - Варна
Филиал Сливен, Катедра
„Здравни грижи“

Съвременни подходи при оказване на здравни грижи за деца със захарен диабет в училищна възраст

„Обучението при диабет не е елемент на лечението, то е самото лечение... Пациентите, които знаят най-много, живеят най-дълго...“

Елиът Джослин

Постигането и поддържането на здраве е процес, който се повлиява от развитието на науката, знанието и добрите практики. Развитието на технологиите по отношение на диагностициране, лечение и профилактика, допринасят за справянето със социално-значимите заболявания и увеличаване продължителността на живот. Участието на медицинската сестра като специалист, полагащ здравни грижи за лицата, семействата и общността, е определящ фактор за качеството на живот, предпазването и бъдещия изход в борбата със заболяването на всеки човек.

Ефективната практическа реализация на здравните грижи в съвременното здравеопазване е изключително важна с оглед осигуряването на качествени дейности за пациентите и постигането на качество на живот със заболяването диабет.

Чрез научни доказателства е установена пряката връзка между здравето и икономическата стабилност. Това е решението на проблемите, пред които се изправят сега всички

европейски страни^[36]. Успешното лечение поставя изисквания и към групата на медицинските сестри, които полагат здравните грижи^[20,27]. Съгласно Наредба № 1 за професионалните дейности, които медицинските сестри, акушерките, асоциираните медицински специалисти и здравните асистенти могат да извършват по назначение или самостоятелно, приета през 2011 г. дейностите, самостоятелно или по лекарско назначение, включват:

- Предоставяне и събиране на здравна информация;
- Промоция на здравето, превенция и профилактика на болестите^[26].

Според Стамболова, медицинските сестри са ангажирани да усетят потребностите и емоцията на пациента, хармонизирайки болестта и ежедневието. Положените усилия могат да бъдат гаранция за работещ комфорт на детето^[27].

Редица източници утвърждават сестринските дейности, които правят живота на човека осмислен - социално взаимодействие, обучение, дейности по поддържане на здра-

вословен начин на живот^[57,61,62]. Форумираните цели на сестринска интервенция с активното участие на пациента, обезпечават индивидуалната грижа и удовлетвореност на страните.

Според Борисова С., въвеждането на сестринския процес в практиката ще допринесе да се внедрят качествено нови взаимодействия между професионалиста по здравни грижи и пациента^[2]. Сестринският процес представлява метод на научно обосновани решения на медицинската сестра и предпоставка за ново разбиране за ролята ѝ в здравните грижи. За неговото прилагане професионалистите по здравни грижи трябва да имат не само добра теоретична и практическа подготовка, но и умение за творческо отношение към поетите ангажменти и отговорност за взетите решения отнасящи се до здравните грижи^[2].

За предоставяне на сестрински грижи с необходимото качество се предполага теоретична подготовка в областта на ендокринологията, с особено значение в детското на-



правление и достатъчно практически опит. На основание чл. 3 и 6 от Закона за признаване на професионални квалификации, се приема и списък на регулираните професии в Република България, който е в съответствие с Приложение I към Директива 2005/36/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 7 септември 2005 г. относно признаването на професионалните квалификации (ОВ, L 255 от 30.09.2005 г.)^[15,16,20].

Здравната информираност относно спазване на строг диетичен режим и нормализиране на телесното тегло е в приоритетите на медицинската сестра. В партньорство с пациентите и техните семейства е необходимо да се насочват грижите и дейностите към^[78]:

- Поддържане на оптимално телесно тегло;
- Максимална физическа активност;
- Балансирано и рационално хранене.

Превантивната платформа за действие на ЕС относно хранителния режим, физическата активност и здравето, създадена през 2005 г., обединява различни европейски организации, поели ангажимент за справяне с проблема с нездравословното хранене и липсата на физическа активност^[15,16].

Международното общество за детски и юношески диабет обещава структурна подкрепа и помощ в обучението на педиатрите и детските здравни специалисти в борбата с диабет чрез членство в мрежата си^[80-81].

Специалисти в областта на диабетологията разработват и успешно прилагат специализирана система за обучение на пациенти. Въпреки това, не откриваме изчерпателна характеристика относно ефективността на обучение при пациенти за превенция на диабет, поради факта, че финалните резултати не са на достатъчно ниво и липсва мотивация^[64,71].

Качеството на здравето, влияе върху качеството на живот и значително се различава от възрастта на целевите групи с ендокринно заболяване и нивото на медицинска грижа. Това е живот с диабет, изпълнен със задължителни медицински процедури за управление на заболяването, които пациентът регулярно извършва заедно с много други промени в начина си на живот. На този фон отговорността за здравето на децата-пациенти се разпределя в няколко вида грижи и спе-

циално отношение на сестрински модел на подкрепа^[88].

Един от най-честите проблеми, с които се сблъскват родителите на деца с диабет, е липсата на подходящо обучение в разбирането на това заболяване сред служителите, работещи в училището. Учителите трябва да следват някои правила по отношение загрижеността и подкрепата на детето с диабет^[106].

Ролята на диабетната медицинска сестра е от решаващо значение за осигуряването на добра грижа за пациентите и насърчаването на самоуправлението. Диабетната медицинска сестра често е първата точка на контакт за пациентите, като ги насочва към други специализирани услуги. Диабетните медицински сестри също така предоставят обучение, образование и подкрепа на неспециалистите в областта на здравеопазването^[90].

Ролите и отговорностите на медицинския екип по отношение на диабета включват^[121]:

- Препоръки за предотвратяване, като се използват техники за промяна на поведението и здравни тренировки;
- Проверка, профилактика и ранно откриване на диабет тип 2;
- Насърчаване на самообслужването;
- Познаване на това как проблемите на психичното здраве могат да засегнат хората с диабет;
- Оценяване и посрещане на хранителните нужди на пациента;
- Мониторинг на урината;
- Мониторинг на кръвната захар;
- Орални терапии;
- Инжекционни терапии;
- Идентифициране и лечение на хипогликемия;
- Идентифициране и лечение на хипергликемия.

Класическият модел на диабетната сестра е свързан с предоставяне на информация и услуги в удобно време и място, необходими за младежите с увреждания. Иновациите могат да бъдат отнесени към желанието на пациентите с диабет за подобряване качеството на живот, чрез предоставяне на медицински услуги за повишаване здравната им култура и достигане до тях. Факторите на околната среда оказващи влияние върху изпълнението на новата мисия на ендокринологичната сестра са демографската ситуация, технологичната

революция, честотата на заболяването и това следва да доведе до промяна в социалното поведение и мисията на медицинската сестра^[102].

Медицинските сестри могат да насърчават здравословен начин на живот, който намалява риска от наднормено тегло или затлъстяване. Например, физическата активност, редовните хранения и храненето и консултациите за контролиране на теглото са всички области, в които сестрите могат да помогнат за намаляване на риска от затлъстяване^[102].

Медицинските сестри в извънболничната помощ и училищните медицински сестри могат да използват научни доказателства при проектирането на програмите за промоция на здравето за различни популации. Програма в училищата в Масачузетс насърчава яденето на пет порции плодове и зеленчуци, максимум 2 часа телевизионно време и поне 1 час физическа активност всеки ден. В Обединеното кралство в седем региона, регионалните медицински сестри са предоставили интервенции на 1 906 пациенти с ИТМ >40 кг/м² или >28 кг/м² с коморбидност, свързана със затлъстяването. Оценката предполага, че медицинските сестри могат да постигнат и поддържат клинично изгодно отслабване на пациента^[84].

Повечето медицински сестри имат положително отношение към осигуряване на хранителна подкрепа. Въпреки това хранителните навици и затлъстяването могат да бъдат пренебрегнати, ако медицинските сестри са подложени на натиск от време. Brown et al (2007)^[50] изследват моделите на клиничната практика, вярванията и нагласите на сестрите за първична грижа по отношение на управлението на затлъстяването и съобщават, че само практикуващите сестри съобщават за значителна клинична активност при управлението на затлъстяването. Други медицински сестри и здравни посетители съобщават за много по-малко актив-

ност, въпреки че смятат, че затлъстяването е важен здравен проблем и неговото управление е подходяща част от тяхната роля. В изявление за ролята на затлъстяването, се подчертава стратегическата роля, която медицинските сестри могат да играят в насърчаването на положителния начин на живот, включително поддържането на теглото и обучението по хранене^[50].

Ролята на медицинската сестра в контрола на диабета може да бъде като специалист или като част от общата грижа - основна или вторична. Където се обръща внимание и се акцентира винаги върху самоуправлението на пациента^[121].

Динамиката на нашия живот променя иновативно лечението на захарен диабет тип 1 с пречистени видове инсулин и анализи, качествен мониторинг за нивото на глюкоза в кръвта^[95].

Целта за гликирания хемоглобин (HbA1c) за тези с диабет тип 1 е 7.5% (за тип 1) и под 7% за тези с тип 2. Кръвното налягане е фактор за диабетичните усложнения и трябва да е под 140/80 mmHg както за диабет тип 1, така и за диабет тип 2 - колкото по-ниско, толкова по-добре, но без да усещате симптомите на хипотония, като замаяност. Общият холестерол трябва да бъде под 5 mmol/L, с HDL по-висок от 1.0 и LDL по-малко от 3. Ако има усложнения, тези цели могат да бъдат поставени още по-плътно, за да се предотврати влошаването им. Пациентите трябва да знаят какви са препоръчителните нива за тези тестове, за да могат да поискат резултатите от разследванията и да имат смисъл от информацията, която им е дадена^[121].

Рутинният скрининг за диабетни усложнения често е отговорност на медицинската сестра. Това ще включва изследване на урината за протеин като проверка на бъбречната функция, вземане на кръв за оценка на липидите, измерване на кръвното

налягане, изследване на очите и кожата^[114,115].

От друга страна технологичните успехи в обслужването, ограничаване на физическия труд, удобен транспорт, социално-икономически статус с достъп до висококалорийни, привлекателни и евтини храни, изведе възникването на захарен диабет тип 2 при деца и усложни неговото лечение.

Това е първото нещо, което трябва да се мисли при дете с диабет за постигане на оптимален контрол на заболяването. Стандартните препоръки за здравословен начин на живот с редовни физически упражнения, здравословен сън, без цигари и алкохол са много важни. Те се дават от семейството, но в рамките на учебния процес са в ръцете на училищната медицинска сестра^[109].

Сестринската грижа може да се проявява в различни параметри на диабетната специфика при децата и да се съобразява с пубертетната възраст 14-18 години. Тя може да акцентира върху други здравни проблеми, независимо от това, че диабетиците трябва да са наясно със своето заболяване.

През 1998 г. СЗО официално въвежда термина "терапевтично образование", признава неговото значение при лечение на много хронични заболявания, включително диабет и изготвя доклад за обучението на здравните работници в областта на превенцията. Сега то се превърна в неразделна част от организацията на диабетни грижи във всички страни, възможно благодарение на техническите постижения на ресурсите за самоконтрол^[25].

Първата среща на пациента със сестрата като медицински специалист е среща на две реалности, два свята: светът на пациента и професионалният свят на здравето.

За подобряване процеса на сестрин-



ско обгрижване, предлагаме функциониране на модел на сестрински грижи и дългосрочна програма за обучение. Идеята е да се внушава на децата и техните близки, че те не са различни и при спазване на правила за здраве и начин на живот, може да се осигури по-добро бъдеще. Комбинирането на медицински специалисти с новаторски идеи и добри професионални нива, създава условия за здравословен начин на живот в общността за деца с диабет и фокусира вниманието на останалите млади хора и техните близки, в проверка нивата на информираност за опасността на XXI век.

Диагнозата диабет при дете създава изцяло нова ситуация и в неговия живот и в живота на родителите. Те са отговорни за грижите и подкрепата и са в състояние на остър или хроничен стрес. Проследяване на деца в риск показва, че диабет тип 1 може да се диагностицира и без симптоматика в голяма част от случаите, но е необходима предварителна подготовка и присъствие на медицински специалисти. Едно от проучванията за профилактика на диабета – Diabetes Prevention Trial с проследяване на високорискови лица установява, че 73% от участниците в него са били с новодиагностициран диабет и асимптоматични^[32].

Постоянното наблюдение и самонаблюдение на децата с диабет трябва да се извършва от всички здравни работници в контакт с пациента. В някои страни се предпочита въвеждането на интегрирано обслужване, осигуряване на тясна връзка между лекари ендокринолози и общо-практикуващи лекари. В българската практика се пренебрегва ролята на педиатъра и помощта на училищния лекар за самоконтрол на диабета при деца, дори се прекъсва връзката между участниците в процеса на откриване, наблюдение и контрол на болестта. Вниманието в нашата нова идея е привлечено от междинното сестринско звено, което притежава професионална компетентност и не-

обходими знания, за създаване на доверие и обучителни възможности за нуждаещите се.

Следователно търсенето на резерви за подобряване организацията на трайно обучение на деца с диабет и техните родители е неотложен проблем, решаването на който ще намали броят на пациентите с хронична декомпенсация на въглехидратния метаболизъм. Видът на самите програми се съобразява с възрастта на наблюдаваната група 14-18 години, спецификата на българската здравна политика и дефицити в обгрижване и информиране.

Влиянието на структурираните обучителни програми в различен контекст има доказателства главно от диабета при възрастни, че те са по-ефективни за подобряване на метаболитния контрол от неформалното неструктурирано обучение^[87].

За детския диабет структурираните обучителни програми са по-малко използвани и все още няма достатъчно наблюдения. Тези програми са фокусирани повече върху психосоциалните интервенции, заради естеството на проблемите. Твърде иновативни и за страни от Северна Америка, те са без аналог за България. Това е още една провокация за избора на темата на дисертационната разработка, като актуалност и обществена значимост за детското здраве и намаляване кризата в обществото.

Анализът на достъпната литература, свързана със съвременното състояние на заболяването захарен диабет в училищна възраст ни дава основание да направим следните ИЗВОДИ:

1. Захарния диабет е един от най-важните медико-социални проблеми на съвременното общество, което определя необходимостта от изграждането на мултидисциплинарни екипи.
2. Разпространението на лицата с диабет продължава да нараства, като все по-голям става относителният дял на децата, а около половината остават недиагностицирани.

телният дял на децата, а около половината остават недиагностицирани.

3. Въпреки увеличени брой на децата с диабет, в литературата има малко изследвания за влиянието на различните фактори върху качеството на живот и образованието на децата и семействата им, особено при дебюта на заболяването. Изследователски екипи за вписване на пациентите с диабет приемат, че използването на програмата за обучение би работила и трябва да бъде максимално адаптирана към възможностите за изследване на пациентите и техните близки.
4. Част от дейностите, насочени към изучаването на реалния, но нереализиран потенциал - диабетите постоянно да се учат, е идея на модела на сестрински грижи. В него може да се изгражда отговорно отношение към здравето на младежите и превенция за качество на живот без захарен диабет.
5. Обучението на пациента и семейството е принос от участие на родителите при лечението на диабета. За периодите извън дома в учебно време, основната отговорност се носи от учители, възпитатели и медицински училищни специалисти.
6. Участието на екип с подходяща подготовка и адаптивно разбиране на принципите, ръководещи преподаването на знания, с правилен избор на място и лесно достъпно за пациентите и техните семейства. Децата в училищна възраст проявяват неудоволствие, когато медицинските специалисти говорят с родителите им, а не с тях самите. Функционирането на модела на сестрински грижи на обществено място, може да използва тези факти и съответстващите на възрастта обучителни интервенции, да бъдат по-ефективни.
7. Възможно е постигане на стабилна компенсация на заболяването, когато пациентите упражняват са-

Табл. 1
План за медицинско
управление на диабета

Дейности	Описание
Скрининг и диагностика	При настъпване на пубертета се провежда риск-базиран скрининг за преддиабетно и/или диабетно състояние при деца с наднормено тегло или затлъстяване. Ако тестовете са нормални, се провеждат на минимум 3-годишни интервали или по-често при увеличаване на индекса на телесната маса
	Изследване на плазмената глюкоза на гладно
	При деца с наднормено тегло или затлъстяване със съмнения за диабет тип 2 трябва да се направи тест за панкреатични автоантитела
Управление на начина на живот	Всички младежи с диабет тип 2 и техните семейства трябва да получат цялостно образование и подкрепа за самостоятелно управление на диабета
	Постоянни грижи за контрол на теглото в процеса на лечение на диабета
	30-60 минути умерена до енергична физическа активност най-малко 5 дни в седмицата (и силови тренировки поне 3 дни/седмично) и да се намали заседналият начин на живот
	Създаване на здравословни хранителни навици
Гликемични цели	Домашен мониторинг на глюкозата в кръвта
	A1C трябва да се измерва на всеки 3 месеца
Медикаментозно лечение	Започване на медикаментозно лечение в допълнение на начина на живот
	При инцидентно диагностицирани или метаболитно стабилни пациенти (A1C <8.5% [69 mmol/mol] и асимптоматични), метформин е първоначалното фармакологично лечение, ако бъбречната функция е нормална
	Младежи с изразена хипергликемия (кръвна захар ≥ 250 mg/dL [13.9 mmol/L], A1C ≥ 8.5 % [69 mmol/mol]) без ацидоза при диагностика, които са симптоматични с полиурия, полидипсия, ноктурия и/или загуба на тегло трябва да се лекуват първоначално с базален инсулин
	При пациенти, които първоначално са били лекувани с инсулин и метформин, които отговарят на лечението на базата на домашно проследяване на кръвната захар, инсулинът може да бъде намален в продължение на 2-6 седмици чрез намаляване на инсулиновата доза с 10-30% на всеки няколко дни
Превенция и управление на усложненията при диабет	Нефропатия
	Кръвното налягане трябва да се измерва при всяко посещение в кабинета на училищната медицинска сестра или при личния лекар
	Кръвното налягане трябва да бъде оптимизирано за намаляване на риска и/или забавяне на прогресирането на диабетното бъбречно заболяване
	Приемът на протеин трябва да бъде при препоръчителната дневна доза от 0.8 g/kg/ден
	Прогнозната скорост на гломерулна филтрация трябва да се определи по време на диагностицирането и ежегодно след това
	За тези с нефропатия, продължаващото наблюдение може да помогне за оценката на придържането и откриването на прогресия на заболяването
	Невропатия
	Младежи с диабет тип 2 трябва да бъдат изследвани за наличие на невропатия чрез изследване на крака при диагностика и ежегодно. Прегледът трябва да включва проверка, оценка на импулсите на крака, тестовете за чувствителност на монофиламенти от 10 g, изпитване на усещането за вибрации с помощта на 128-Hz камертон и рефлексите на глезена
	Ретинопатия
	Скринингът за ретинопатия трябва да се извърши чрез дилатирана фуноскопия или ретинална снимка при или скоро след поставяне на диагнозата и ежегодно след това
	Оптимизиране на гликемичния контрол, за да се намали рискът или забавяне на прогресията на ретинопатията
	Сърдечно-съдови заболявания
	Интензивните промени в начина на живот, насочени към загуба на тегло, дислипидемия, хипертония и дисгликемия са важни за предотвратяване на явното макросъдово заболяване в ранна зряла възраст
	Рутинният скрининг за сърдечно заболяване с електрокардиограма, ехокардиография или стрес тестове не се препоръчва при асимптоматични пациенти с диабет тип 2



моконтрол, а той е в пряка връзка с нивото на финансовата им независимост.

8. За съжаление, някои от тях имат ниско ниво за мотивационно обучение, с което самостоятелното управление на заболяването е в посока повишена сложност, особено обучението на деца.

9. Преди години е имало училища за диабетици във всеки областен град, но после по неясни причини ги закриват. Тази ниша може да се поеме от сестрите като медицински специалисти на междинно ниво, които са професионално подготвени и при добра мотивация и вещо ръководство, могат да

бъдат полезни за здравето на обществото на децата.

10. Времето доказва, че увеличаващите се знания за захарния диабет отлагат и елиминират усложненията, променят продължителността на живота на младите хора и повишават качеството му. Наличието на информация е предпоставка за по-добро възприемане и интегриране на децата - диабетици от обкръжението им.

Индивидуалният здравен план е част от плана за медицинско управление на диабета, и създава възможност за тясно сътрудничество със семейството, за откриване на повече резултати от оценката и очертаване на стратегии за управление на диабета. Медицинските специалисти получават информация за ежедневните протоколи за учениците, координират и комуникират с медицинския екип, за да бъдат правилно определени приоритетите и дейностите при симптоми на хипогликемия и хипергликемия.

Управлението на заболяването захарен диабет се променя в синхрон с развитието на съвременната медицинска практика, което налага от медицинските сестри непрекъснато повишаване и поддържане на обхвата на познания и умения. Партньорството с децата и семействата може да доведе до по-добър контрол над заболяването.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

1. Аршинкова М., Коприварова К., Кирилов Г., Абаджиева З. Серумни нива на ИГФ-1 и гликемичен контрол – ефект върху растежа при деца и юноши със захарен диабет тип 1. Педиатрия, 3, 2003, 25-28
2. Борисова С. „Университетското образование на медицинските сестри като, възможност за въвеждане на иновационни практики“, Дисертационен труд за придобиване на науч-

- на и образователна степен „Доктор“, Варна, 2005
3. Боянов М., Трайков Л., „Захарен диабет“, Фамилна медицина, София, 2000
4. Българското дружество по ендокринология. Препоръки за добра практика по захарен диабет, София, 2005
5. Българско дружество по ендокринология. Препоръки за добра клинична практика при захарен диа-

- бет, 2016
6. Василева, А., В. Стойкова, К. Егурузе. Храненето – рисков фактор в патогенезата на съвременните заболявания. Варненски медицински форум. Издание на Медицински университет – Варна, т. 5, 2016, приложение 3, с. 144-148
7. Василева, А., Ф. Дурльова, К. Егурузе, В. Стойкова. Нагласи на населението на град Варна за прилагане на

- алтернативни методи за лечение при здравословни неблагоприятия. Варненски медицински форум, т. 5, 2016, приложение 4, с. 91-94
8. Вутова Г., „Стъпка по стъпка в здравословното хранене“ Издателски център Ново Нордиск, 2010
9. Генова К., Д. Гроздева, С. Борисова, Т. Цветкова. Дете – норма и патология. Компендиум по сестрински грижи. Учебник за студенти от про-

- фесионално направление „Здравни грижи“, образователно-квалификационна степен „Бакалавър“. Варна, 2017, с. 186
10. Дамянова М., Константинова М. Изкуството да управляваш диабета, София, 2001

Библиографската справка съдържа 160 източника и може да бъде предоставена при поискване.

М. Лазова,
Ц. Тотомирова,
М. Арнаудова
Клиника Ендокринология
и болести на обмяната,
ВМА - София

Диабетна полиневропатия - съвременен поглед върху патогенетичните механизми и лечение

Захарният диабет е значим здравен проблем на съвременното общество. Годишно броят на заболяваните расте, а през 2045 год. се очаква 629 млн. от населението на света да страда от това метаболитно нарушение. Едно от най-често срещаните усложнения на заболяването, водещо до влошено качество на живот на пациентите, е диабетната полиневропатия. Това е най-честата причина за невропатия в световен мащаб и се установява при близо половината от пациентите със захарен диабет^[1].

Времето и типът на проява на усложнението зависи от типа на диабета и редица рискови фактори като възраст, продължителност на захарен диабет, лош гликемичен контрол, повишен холестерол с ниска плътност и повишени триглицериди, артериална хипертония, затлъстяване, тютюнопушене и редица други фактори^[1].

Възрастта е често оценяван рисков фактор в по-голямата част от епидемиологичните изследвания и резултатите показват, че пациентите на възраст ≥ 70 години са най-засегнатата група, при които се развива симптоматична диабетна полиневропатия^[2]. Относно пола, данните са противоречиви, и липсват доказателства кой от двата пола преобладава. Наднормено тегло се смята, че има значение за изява на симптоматиката - повече от засегнатите пациенти са с индекс на телесната маса над 25 kg/кв.м, но последното е типична отличителна характеристика на пациентите със захарен диабет тип 2.

Общоприет е фактът, че лошият контрол е съществен фактор, определящ развитието на усложнението - гликиран хемоглобин при засегнатите пациенти е сигнификантно по-висок от тези без прояви на заболяването. Поддържането на гликиран хемогло-

бин над 7.0% се смята за съществен рисков фактор^[2]. Установено е, че при пациентите, които са на лечение с инсулин, се наблюдава по-често развитие на полиневропатия спрямо пациентите с антидиабетна терапия. Счита се, че лечението за понижаване на холестерола със статини и понижаващи триглицеридите медикаменти (фибрати) могат да намалят прогресията и тежестта на диабетната полиневропатия^[1].

Като диабетна полиневропатия се дефинира дисфункция на периферен нерв с проява или липса на симптоми при хора със захарен диабет при изключване на други причини^[2,5]. Диабетната полиневропатия може да засегне функцията на всеки орган. Проявата на усложнението зависи от типа на диабета и редица рискови фактори. При първи тип захарен диабет (ЗД) честотата е около 20% и проявите се развиват средно 10-20 години след изявата на заболяването. При

тип 2 захарен диабет е налице при 10-15% от новодиагностицираните болни в момента на поставяне на диагноза. При 10-30% хората с нарушен глюкозен толеранс или метаболитен синдром се наблюдава развитие на диабетна полиневропатия^[5]. Това определя важността на ранното поставяне на диагноза ЗД и на своевременно започване на терапия както за поддържане на добрия гликемичен контрол, така и за превенция на полиневропатия или включване на терапия за облекчаване на симптомите. Като цяло около 50% от болните със ЗД са с полиневропатия - това води до нарушения в качеството на живот на болния. Болката повлиява съня, начина на живот, трудоспособността, настроението и концентрацията. Непредприемането на своевременно мерки и negliжирането на проблема води до усложнения - улцерации, инфектиране на рани, ампутация на крайник. Загубата на усещане в долните крайници с висок риск за ампутация.

тация на крайници, който се наблюдава при 1-2% от диабетичите^[4].

Важен момент в лечението на ДПНП е, че няма открита универсална терапия, приложима и даваща резултати при всеки болен. Ролята на лекарите е да индивидуализират подхода към всеки пациент и да открият подходящата схема, водеща до най-добрите резултати.

Целта на лечението се базира на няколко ключови момента:

- 1/ Бавно прогресиране на заболяването.
- 2/ Борба с болката.
- 3/ Борба с усложненията, до които води невропатията.
- 4/ Опит за възстановяване на функцията.

Бавното прогресиране на полиневропатията може да се постигне с оптимизиране на гликемичния контрол. Нормогликемията може да забави развитието на дистална симетрична полиневропатия, така и на автономна. При целните стойности на КЗ трябва да се поддържат под 7.2 ммол/л на гладно, и под 10 ммол/л след нахранване, като тези норми са по-високи за възрастни пациенти, за да се предотвратят последиците от хипогликемии при тях. Показател за добрия контрол е и гликираният хемоглобин – препоръчват се общоприетите стойности за добър контрол под 7.0%^[6]. Това е основният подход при пациенти с 1-ви тип ЗД.

При тези с 2-ри тип захарен диабет, както и при нарушен глюкозен толеранс и метаболитен синдром подходът е комплексен, и освен гликемичния контрол, е важно и поддържането на оптимално тегло, спазването на ХДР и физическа активност, така и нормален липиден профил и артериално налягане със стойности под 130/80 mmHg. Тези фактори също допринасят за повлияване на прогресията на усложненията.

Предполага се, че лечението за понижаване на холестерола със статини и медикаменти, понижавачи триглицеридите (фибрати) също могат да намалят прогресията и тежестта на диабетната полиневропатия^[1]. Експерименталните проучвания изследват ефекта на телесното тегло и показват, че инкретин-базираните терапии имат ценни ефекти при диабетни усложнения, независимо от техните способности за понижаване на глюкозата, главно поради тяхното противовъзпалително и антиоксидантно действие^[1].

Можем да разделим лечението на диабетната полиневропатия на терапия, повлияваща симптомите и терапия, повлияваща патогенетичните механизми. Групи лекарства, използвани поотделно или в комбинация помежду си са – антиепилептични лекарства – прегаблин и габапентин, антидепресанти – повлияващи лека до умерена болка, инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина – дулоксетин, други средства повлияващи болката – нестероидни противовъзпалителни средства, опиоиди и др. Като лекарство, повлияващо патогенетичния механизъм, се излъчва и алфа-липоева киселина. За умерено повлияване на болката се счита редукция на болката с 35-50%^[1].

Най-общо диабетната невропатия може да бъде класифицирана както следва:

1. Дистална симетрична полиневропатия – характеризира се със симетрично засягане на крайниците, започващо дистално и прогресиращо проксимално. Невропатията се изразява с ранни симптоми – когато се засягат малките влакна – проявява се с болка, дистезии (парене). При 25% от пациентите болката е първият симптом – по-силна през нощта, и може да се засили при контакт с чорапи, завивки и обувки като води до смущенията в съня, ежедневието и качеството на живот. При засягането на големите влакна, полиневропатията се проявява с изтръпване. Изтръпването може да бъде без болка и загуба на усет. Последното е причина и рисков фактор за развитие на усложнения, улцерации, инфектиране на рани по стъпалата, можещи да доведат до развитие на диабетно стъпало и ампутации.
2. Автономна невропатия засяга автономните нерви (симпатикови, парасимпатикови или и двата), поражая всички органи и се свързва със специфични симптоми – неразпознаване на състоянията на хипогликемии, тахикардии в покой, ортостатична хипотония, гастропареза, констипация, еректилна дисфункция, повишено или намалено изпотяване. Тези два типа са най-често разпространените форми като дисталната симетрична полиневропатия е 75% от полиневропатиите^[5].
3. Атипични форми.

Освен пациентите с доказан захарен диабет, тези с преддиабет и метаболитен синдром също могат да развият неврологична симпто-



матика, подобна на диабетната. При 50% от полиневропатиите при пациенти със захарен диабет могат да бъдат безсимптомни^[5].

Смята се, че три са основните пътища, водещи до развитие на патологичните промени:

1. Възпаление.
 2. Оксидативен стрес – дължащ се на хипергликемиите.
 3. Митохондриална дисфункция.
- Тези три процеса се намират в основата на аксоналната дегенерация на невроните. Засягат се структурно капиллярите, кръвоснабдяващи невроните и това води до сегментната им демиелинизация, дисталните нервни влакна се демиелинизират преди проксималните, което обяснява характеристиките на симптоматиката. Аксоналната дегенерация е последвана от регенерация, която е недостатъчна за възстановяване, но води до структурните аномалии на невроните^[2]. Възпалението води до активиране на ядрени фактор капа Б, тумор-некротизиращ фактор, цитокини, което има за резултат активиране на апоптозата и по този начин се увреждат нервните клетки^[2].

Хипергликемиите и лошият гликемичен контрол са в основата на патогенезата на диабетната полиневропатия. Хипергликемиите активират пиоловия път на разграждане на глюкозата в невроните, като в резултат се натрупва сорбитол. Той е осмотично активен, нарушава се окислението и се развива окислителен стрес, който заедно с хипергликемиите, води до неензимно гликиране на структурните белтъци (миелин) и се натрупват крайни метаболити на гликирането. В крайния етап настъпва демиелинизация и намалява скоростта на проводимост на нервния импулс. Натрупването на крайни метаболити на гликирането причинява допълнително образуване на свободни радикали и оксидативен стрес. Те водят до увреждане на съдовете - хипоксия и исхемия на невроните и са причина за полиневропатията.

Като причина за диабетна невропатия, се предполага образуването на свободни радикали. Налични са много данни, които показват увреждане на тъкани, причинено от оксидативен стрес в периферния нерв. На този фон са направени опити за повлияване развитието на невропатия с антиоксиданти, по-специално, α -липоевата киселина. Последната е използвана за потискане на оксидативния стрес при експериментални плъхове с диабет и е установено, че подобрява забавянето чрез увелича-



ване на притока на кръв към увредения нерв и нервни структури^[4].

Едновременно с генерирането на свободни радикали по време на гликолитичния процес, митохондриите имат решаваща роля за клетъчната смърт, чрез активиране на специфични сигнали в ендонуклеазната система. Митохондриалните промени, предизвикани от хипергликемия, включват освобождаване на цитохром С, активиране на каспаза 3, променена биогенеза и делене, което води до програмирана клетъчна смърт^[4].

Лечението на диабетната полиневропатия е насочено към патогенните механизми и облекчаване на болката. Добрият гликемичен контрол отлага прогресията на заболяването, но няма облекчаващ ефект върху болката.

1. Понастоящем използван медикамент за повлияване на патогенетичните механизми е алфа-липоева киселина. Алфа-липоевата киселина има ефект на антиоксидант, повлиява свободните радикали и повишава ефективността на другите антиоксиданти,

предпазва от липидна пероксидация. Така спомага за възстановяване на кръвотока и проводимостта на нервния импулс. Доказани са неврорегенаторни и модулаторни ефекти. Прилага се интравенозно или перорално. Интравенозни вливания на алфа-липоева киселина могат да доведат до засилване на ефекта на инсулинолечението или пероралната антидиабетна терапия и така да доведе до по-ниски стойности на кръвните захари.

2. Трициклични антидепресанти – повлияват лека до умерена болка. Налице е необходимост от титриране на дозата поради риск от привикване в срок от 6 до 8 седмици^[1]. Точният механизъм на действие на трицикличните антидепресанти при аналгетичната ефективност е неясна, но се смята, че indirectly модулира опиоидната система в мозъка чрез невромодулация. Амитриптилинът има най-голяма ефективност за облекчаване на симптоматиката при диабетна невропатия от групата на трицикличните антидепресанти^[1]. Трицикличните съединения (ТСА) са били използвани като агенти от първа линия

за много години, но понастоящем употребата им се ограничава поради чести странични ефекти, които могат да бъдат централни и антихолинергични и включват сухота в устата, запек, изпотяване, замъглено зрение, седация и ортостатична хипотония (риск от падане, особено при пациенти в напреднала възраст). Поради тази причина лечение с амитриптилин или имипрамин 10 mg се препоръчва да се започне в ниски дози, приети през нощта. В зависимост от ефикасността и страничните ефекти, дозата може постепенно да се увеличи до 75 mg/ден, а в някои случаи дори и до 150 mg/ден^[3]. По-високи дози са били свързани с повишен риск от внезапна сърдечна смърт и налагат повишено внимание. Препоръките на Американската диабетна асоциация от 2017 год. включват по-внимателна употреба на тези медикаменти, особено при възрастни пациенти.

3. Инхибитори на обратното захващане на серотонина и норадреналина – повлияват болезнена диабетна полиневропатия и са с по-малко странични ефекти спрямо антидепресантите. Използват се дулоксетин, в по-малка степен венлафаксин. Различни проучвания доказват, че 60 mg дулоксетин дневно е по-ефикасен в сравнение с плацебо, с 50% намаляване на болката за 12 седмици, но не е по-добър спрямо ефекта на прегабалина^[6]. Нежеланите лекарствени реакции на инхибиторите на обратното захващане на серотонина са сънливост, констипация, гадене, замаяност, намален апетит. Препоръчително е да се започне с 30

mg Дулоксетин/дневно с храната за първата седмица и след това увеличаване до стандартната доза 60 mg/ден. През 2013 г. са публикувани резултатите от мултинационално, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово изследване (COMBO-DN) на болни с диабетна периферна невропатна болка. Проучването доказва статистически значимо предимство ($p < 0.001$) на първоначалното лечение със 300 mg Duloxetine, спрямо това с 300 mg Pregabalin. Комбинираната терапия с 60 mg Duloxetine и 300 mg Pregabalin се оказва по-ефективна спрямо монотерапия с максималните дози на двата медикамента, като е демонстрирана и добра поносимост^[7]. Нежеланите лекарствени реакции на инхибиторите на обратното захващане на серотонина са сънливост, констипация, гадене, замаяност, намален апетит. Препоръчително е да се започне с 30 mg Дулоксетин дневно с храната за първата седмица и след това увеличаване до стандартната доза 60 mg/ден.

4. Антikonвулсанти – множество проучвания доказват ефективността на тази група при повлияване на болезнена полиневропатия. Според Американската Диабетна Асоциация е препоръчително като първа линия да се използва прегабалин (Лирика) и габапентин. Габапентинът е аналог на γ -аминомаслена киселина, повлияваща пресинаптичните калциеви канали и намалява възбудимостта на неврона. Установено е добро повлияване на болката при титриране в правилна доза. Ефектът се наблюдава при курс минимум 8 седмици.

Прегабалинът е друг аналог и според проучванията има най-голяма ефикасност за повлияване на болката. Един от страничните ефекти е сънливост, сомнолентност и оточност. Не се препоръчва рязко спиране, поради енцефалопатия и възможност за проява на гърчове.

5. Опиоиди и нестероидни противовъзпалителни средства се използват като втора линия на терапия. Могат да се използват самостоятелно или в комбинация с някоя от другите групи. При употреба на опиоиди се наблюдава пристрастяване и това ги прави неподходящи за дългосрочна употреба.
6. Според редица проучвания дефицитът на витамин D се счита за рисков фактор за развитие на полиневропатия. При голям процент от диабетите се открива дефицит на витамин D. Заместването на дефицита може да доведе до отлагане на развитието на този тип усложнение и са налице и данни за повлияване на болката^[7,8].

За да не се стига до развитие на усложнения на захарен диабет, е необходимо ранна диагностика на заболяването и взимане на своевременни мерки. Целта е този процес да се забави във времето – а това може да се постигне с подържане на нормогликемия, добри показатели на кръвното налягане, телесно тегло, гликиран хемоглобин. При развитие на усложнения на диабета като полиневропатия е необходимо да се включи терапия, повлияваща симптомите и активно да се наблюдава състоянието на пациентите.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

1. Iqbal Z., S. Azmi, R. Yadav, M. Ferdousi, M. Kumar, D.J. Cuthbertson, J. Lim, R. A. Malik, U. Alam. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Diabetes Care*, 2013; 36
2. Román-Pintos L., G. Villegas-Rivera, A. Daniel Rodríguez-Carrizalez, A. Miranda-Díaz, E. Cardona-Muñoz. Diabetic Polyneuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *Diabetes Care*, 2013; 36
3. Tesfaye S., A. Boulton, A. Dickenson. Mechanisms and Management of Diabetic Painful Distal Symmetrical Polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2013; 36
4. Yagihashi S., H. Mizukami, K. Sugimoto. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J Diabetes Investig* 2011 Jan 24; 2(1): 18–32.
5. Pop-Busui R., A. Boulton, E. Feldman, V. Bril, R. Freeman, R. Malik, J. Sosenko, D. Ziegler. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:136–154 | DOI: 10.2337/dci16-2042.
6. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009; 9:6
7. Tesfaye S. et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The „COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*, 2013; 154: 2616–2625.
8. Skalli S, Muller M, Pradines S, Halimi S, Wion-Barbot N. Vitamin D deficiency and peripheral diabetic neuropathy. *Eur J Intern Med*. 2012; 23(2):e67–8. doi:10.1016/j.ejim.2011.11.008
9. Taniura H, Ito M, Sanada N, et al. Chronic vitamin D3 treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. *J Neurosci Res*. 2006; 83(7):1179–1189. doi:10.1002/(ISSN)1097-4547

Dulodet®

duloxetine

По-лесно е в дует!



Терапевтични показания:

-  Лечение на голямо депресивно разстройство
-  Лечение на диабетна периферна невропатна болка
-  Лечение на генерализирано тревожно разстройство



Лекарствен продукт по лекарско предписание.

Моля, преди да предпишете Dulodet®, прочетете кратката характеристика на продукта (КХП).

Дата на последно одобрена КХП: 26.11.2019. BG 20 DUL 001 PA. ИАЛ-4821/05.02.2020.

Търговско представителство ЕГИС Фармасютикълс
София 1113, ул. Александър Жендов 6, ет. 6
тел. 02/ 987 60 40, www.egis.bg



Междинен анализ на EMPRISE - проучване от реалната клинична практика показва, че empagliflozin се свързва с намаляване на риска от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, в сравнение с DPP-4 инхибитори и GLP-1 рецепторни агонисти

- Този анализ на ефективността показва също, че empagliflozin се свързва със сходен риск от нефатални атеросклеротични сърдечно-съдови събития, в сравнение с DPP-4 инхибитори или GLP-1 рецепторни агонисти^[1]
- Втори анализ относно използването на ресурси в здравеопазването показва, че empagliflozin се свързва със значително понижаване на риска от хоспитализация по всякакви причини, в сравнение с DPP-4 инхибитори^[2]

ИНГЕЛХАЙМ, ГЕРМАНИЯ, 24 ФЕВРУАРИ 2020 Г.

Нов междинен анализ на данни от 3-годишен период, налични от здравни регистри в САЩ, от EMPRISE (EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty) - проучване за ефективност и безопасност от реалната клинична практика, показва, че empagliflozin се свързва с понижаване на риска от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност и сходен риск от нефатални атеросклеротични сърдечно-съдови събития, в сравнение с DPP-4 инхибитори и GLP-1 рецепторни агонисти^[1]. Междинният анализ е на данни от 190 000 възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 (ЗДТ2) със и без сърдечно-съдово заболяване. Резултатите са представени по време на научна сесия на годишната среща на Американската асоциация по сърдечни заболявания (AHA) 2019 г. във Филаделфия, САЩ.

„Сърдечната недостатъчност е най-честата причина за хоспитализация сред пациенти на възраст над 65 години в Европа и САЩ. Поради тази причина е обнадеждаващо да се разбере, че в допълнение на доказателствата от рандомизираното клинично изпитване, empagliflozin показва понижаване на риска от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност и при пациенти със ЗДТ2 в рутинната клинична практика“, заяви д-р Уахид Джамал, корпоративен вице-президент и ръководител на отдел „Кардиометаболитна медицина“ в Boehringer Ingelheim. „Също така, тъй като всеки трети пациент със ЗДТ2 страда от сърдечно-съдово заболяване, е окуражаващо, че се потвърждава сходство при данните за риск от нефатални атеросклеротични сърдечно-съдови събития при употреба на empagliflozin и други терапии за ЗДТ2, за които преди

това също са били налични благоприятни резултати по отношение на тази крайна цел.“

Данните от новия междинен анализ показват, че empagliflozin се свързва с понижаване на риска от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност с 41%, в сравнение с DPP-4 инхибитори и със 17%, в сравнение с GLP-1 рецепторни агонисти^[1]. Рискът от нефатални атеросклеротични сърдечно-съдови събития, определени като нефатален миокарден инфаркт или инсулт, хоспитализация поради нестабилна стенокардия или коронарна реваскуларизация е сходен при пациентите, лекувани с empagliflozin (14.6 събития на 1000 пациенто-години), в сравнение с DPP-4 инхибитори (17.6 събития на 1000 пациенто-години). Сходен е същият риск и при лекуваните с empagliflozin (14.2 събития на 1000 пациенто-години), в сравнение с GLP-



1 рецепторни агонисти (14.8 събития на 1000 пациенто-години)^[1].

Във втория междинен анализ на проучването EMPRISE, който включва повече от 45 000 пациенти, empagliflozin се свързва със значително намаляване на риска от хоспитализация по всякакви причини и намаляване на броя на непланираните, спешни посещения в кардиологични отделения и лекарски кабинети, в сравнение с DPP-4 инхибитори^[2].

Резултатите от EMPRISE, проучване в реалната клинична практика, допълват данните от основополагащото проучване EMPA-REG OUTCOME®, които показват, че empagliflozin понижава риска от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност с 35%, в сравнение с плацебо при възрастни пациенти със ЗДТ2 и установено сърдечно-съдово заболяване. Резултатите от EMPA-REG OUTCOME® също показват 38% намаляване на риска от сърдечно-съдова смърт с empagliflozin в сравнение с плацебо при пациенти в същата популация^[3].

Ефектът на empagliflozin по отношение на резултатите, свързани със сърдечна недостатъчност при пациенти с това заболяване се оценяват в Програмата от клинични изпитвания с empagliflozin при сърдечна недостатъчност. Програмата, която включва повече от 9 500 възрастни пациенти със заболяването, включително такива със и без захарен диабет тип 2, се състои от проучванията: EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, EMPERIAL- Reduced, EMPERIAL-Preserved, EMPULSE и EMPA-VISION^[4,5,6,7,8,9].

ОТНОСНО EMPRISE^[1,10,11]

Проучването EMPRISE е иницирано през 2016 г., за да допълни резултатите от рандомизираното клинично изпитване EMPA-REG OUTCOME® и да осигури данни за терапевтична ефективност и безопасност, както и за използване на ресурсите в здравеопазването, и разходите в ежедневната клинична практика, сравнявайки empagliflozin с DPP-4 инхибитори при пациенти със ЗДТ2 със и без сърдечно-съдово заболяване. В допълнение, подгрупа анализи предоставя данни за ефективността на empagliflozin, в сравнение с GLP-1 рецепторни агонисти.

Проучването оценява данни от здравни регистри от първите пет години от употре-

бата на empagliflozin в САЩ - между 2014 г. и 2019 г. Анализът на данните включва планирани междинни анализи (базиран на 12-месечни актуализации на данни) и окончателен анализ. До края на проучването се очаква да бъдат събрани данни от участието на над 200 000 пациенти със ЗДТ2. От 2019 г. проучването EMPRISE ще бъде допълнено с данни от здравни регистри в Азия и Европа, които ще предоставят резултати от различни региони на света, за да може да се оцени употребата на empagliflozin в ежедневната клинична практика в международна перспектива.

Проучването EMPRISE е иницирано и се провежда посредством академичното сътрудничество между отделението по „Фармакоепидемиология и фармакоикономика“ в болницата “Brigham and Women’s” и Harvard Medical School, Бостън, САЩ. Изследването е част от академичното партньорство между Boehringer Ingelheim и болницата “Brigham and Women’s”.

ОТНОСНО ПРОУЧВАНЕТО EMPA-REG OUTCOME® (NCT01131676)^[3,19]

Клиничното изпитване EMPA-REG OUTCOME® е дългосрочно, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично, с участието на над 7000 пациенти от 42 държави със захарен диабет тип 2 и с установено сърдечно-съдово заболяване. Проучването оценява ефекта от лечението с empagliflozin (10 mg или 25* mg веднъж дневно), добавен към стандартната терапия, в сравнение с плацебо, също добавено към стандартната грижа. Обичайното лечение се състои от прием на глюкозопонижаващи средства и кардиологични медикаменти (включително за контрол на артериална хипертония и дислипидемия). Първичната крайна цел е съставна и включва времето до настъпване на сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт. Цялостният профил на безопасност на empagliflozin е сходен с профила му на безопасност, известен от предишни проучвания.

ОТНОСНО СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Сърдечната недостатъчност е прогресивно, инвалидизиращо и потенциално животозастрашаващо състояние, което настъпва, когато сърцето е с нарушена помпена функция.^[12] Симптомите на сърдечна-

та недостатъчност включват затруднено дишане, отоци и лесна уморемост.^[12] Сърдечната недостатъчност засяга 60 милиона души по целия свят, и се очаква да нарасне със застаряването на населението^[13]. Заболяването е широко разпространено сред пациенти с диабет, но е важно да се знае, че приблизително половината от всички хора със сърдечна недостатъчност не са диагностицирани със ЗДТ2^[14,15].

Симптомите на сърдечната недостатъчност включват затруднено дишане, отоци - най-често по ходилата, подбедриците и глезените, и умора, наред с други признаци.^[16] Хората със сърдечна недостатъчност са с влошаващо се качество на живот, като приблизително 76% от всички пациенти се затрудняват при извършването на всекидневните си дейности^[17]. Това, до някаква степен се дължи и на ограниченията, свър-

зани с физическата активност поради заболяването.

Непосрещнатите медицински потребности в лечението на сърдечната недостатъчност са големи, тъй като приблизително 50% от хората с това заболяване са застрашени от сърдечно-съдова смърт в рамките на пет години от диагностицирането му^[18]. В допълнение, сърдечната недостатъчност представлява най-честата причина за хоспитализации сред лица на възраст над 65 години в САЩ и Европа.^[14]

ЗА EMPAGLIFLOZIN^[19]

Empagliflozin е перорален, приеман веднъж дневно, високо-селективен и обратим инхибитор на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT-2) и първият одобрен за употреба медикамент за лечение на ЗДТ2, в чиято продуктова информация има включени данни за понижаване на риска от сърдечно-съдова смърт.^[19]

Инхибирането на SGLT2 с empagliflozin при пациентите със ЗДТ2 и високи нива на кръвната захар води до отстраняване на излишната глюкоза с урината. Освен това, лечението с empagliflozin увеличава екскрецията на натрий от тялото, заедно с вода и по този начин намалява обемното натоварване в кръвоносната система (т.е. намалява вътресъдовия обем). Глюкозурията, натриурезата и осмотичната диуреза, наблюдавани при терапията с empagliflozin, могат да допринесат за подобряване на сърдечно-съдовите резултати.^[19,20]

Повече информация за Boehringer Ingelheim може да намерите на www.boehringer-ingelheim.com или <http://annualreport.boehringer-ingelheim.com>.

*В България empagliflozin е наличен в една дозова форма: 10 mg.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

1. Patorno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Cardiovascular effectiveness of Empagliflozin compared to DPP4 inhibitors and to GLP1 receptor agonists: interim analysis from the EMPagliflozin comparative effectiveness and Safety (EMPRISE) study. Presented at AHA Scientific Sessions 2019, 17 November 2019, Philadelphia, US.
2. Najafzadeh M, Pawar A, Schneeweiss S, et al. Healthcare resource utilization among empagliflozin initiators with and without cardiovascular disease versus DPP4i in a commercially-insured routine care population: an analysis from the EMPagliflozin comparative effectiveness and Safety (EMPRISE) study. Presented at AHA Scientific Sessions 2019, 18 November 2019, Philadelphia, US.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
4. Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail*. 2019. doi:10.1002/ehf.1536.
5. Anker SD, Butler J, Gerasimos S et al. Evaluation of the Effect of SGLT2 Inhibition With Empagliflozin on the Morbidity and Mortality of Patients With Chronic Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: Rationale for and Design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail*. 2019. doi: 10.1002/ehf.1596.
6. ClinicalTrials.gov. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, in patients with chronic HeArt Failure (EMPERIAL - reduced). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T03448419?term=EMPERIAL&rank=2>. Accessed November 2019.
7. A phase III randomised, double-blind trial to evaluate the effect of 12 weeks treatment of once daily EMPagliflozin 10 mg compared with placebo on ExeRcise ability and heart failure symptoms, in patients with chronic HeArt Failure (EMPERIAL - reduced). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T03448419?term=EMPERIAL&rank=1>. Accessed November 2019.
8. ClinicalTrials.gov. A Study That Looks at the Function of the Heart in Patients With Heart Failure Who Take Empagliflozin (EMPA-VISION). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T03332212>. Accessed November 2019.
9. ClinicalTrials.gov. EMPagliflozin initiated in patients hospitalised for acute heart failure (de novo or decompensated chronic HF) who have been Stabilised (EMPULSE). Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T04157751>. Accessed November 2019.
10. ClinicalTrials.gov. Comparative Effectiveness of Empagliflozin in the US. NCT03363464. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T03363464?term=NC T03363464&rank=1>. Accessed November 2019.
11. Patorno E, Pawar A, Franklin J, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the EMPagliflozin comparative effectiveness and Safety (EMPRISE) Trial. *Circulation*. 2019;139:2822-30.
12. American Heart Association. What is Heart Failure? Available at: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/What-is-Heart-Failure_UCM_002044_Article.jsp#WleEeLSFjBI. Accessed November 2019.
13. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):P1789-1858.
14. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-33.
15. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21:1368-75.
16. Watson RDS, Gibbs CR, Lip GH. Clinical features and complications. *BMJ*. 2000;320(7229):236-39.
17. Calvert MJ, Freemantle N and Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(2):243-51.
18. Ponikowski P, Anker SG, AlHabib KF, et al. Heart failure: Preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014;1(1):4-25.
19. Кратка характеристика на продукта empagliflozin, 14.10.2019 г.
20. Vallon V and Thompson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;60(2):215-225.

SC-B6-00427

СИЛАТА ДА ПОСТИГНЕШ ПОВЕЧЕ

Множество ползи.

SYNJARDY

Jardiance c metformin

GLYXAMBI

предоставя ползите от
Jardiance + допълнителен
контрол на HbA1c³

Synjardy®
(empagliflozin/
metformin HCl)

Glyxambi[®]
(empagliflozin/
linagliptin)

PC-BG-100285

Нежелани лекарствени реакции трябва да бъдат съобщавани директно към Изпълнителната Агенция по Лекарствата (www.bda.bg) или към локалния офис на Бюрингер Ингелхайм (e-mail: PV_local_Bulgaria@boehringer-ingenheim.com).

Представителство за България Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ – клон България, София 1505, Сердика офиси
бул. Ситняково 48, ет. 8, тел.: 02/958 79 98



М. Арнаудова,
Ц. Тотомирова
Клиника Ендокринология
и болести на обмяната,
ВМА - София

Витамин Д дефицитни състояния. Разпространение на дефицита на витамин D

В последните години сме свидетели на обновен интерес към витамин D, така наречения „слънчев витамин“. В предходните две десетилетия витамин D е един от най-често поръчваните тестове в медицинските лаборатории. Причината за това е нарастващата осведоменост за широко разпространения дефицит на витамин D и множеството научни данни, предполагащи благоприятното му въздействие при различни заболявания. В различни литературни източници той се свързва с разнообразни патологични състояния - от рак и сърдечно-съдови заболявания до захарен диабет. Въпреки това, по-голямата част от данните се основават на наблюдателни, епидемиологични изследвания, които не доказват причинно-следствена връзка. Все по-широко се признава ролята на витамин D извън скелета. Това има важно клинично значение, тъй като недостигът на витамин D достига епидемични размери.

Дефицитът и недостатъчността на витамин D са глобален здравен проблем, който засяга повече от един милиард деца и възрастни по целия свят^[1]. Последиците от този недостиг не трябва да бъдат подценявани, поради установените асоциации с редица заболявания. Основната причина за недостиг на витамин D е недостатъчното разбиране, че излагането на

слънце в умерено количество е основният източник на витамин D за повечето хора. Много малко храни натурално съдържат витамин D, а храните, които са подсилени с него, често са недостатъчни, за да задоволят изискванията на едно дете или възрастен човек.

Съществуват две основни форми на витамина: D2 (ергокалциферол) и D3 (холекалциферол). Голяма част от анализите в последните години измерват и отчитат както стойностите на витамин D2, така и тези на D3. 25-хидроксивитамин D (25(OH)D) е основната циркулираща форма на витамин D. По тази причина, в момента общото серумно ниво на 25(OH)D се счита за най-добрия показател за нивата на витамин D в организма (от синтез в кожата и хранителен прием).

Дефицитът на витамин D все повече преобладава в световен мащаб и се увеличава в резултат на заседналият начин на живот, предимно на закрити пространства, а също и поради използването на слънцезащитни препарати и защитно облекло за намаляване на риска от рак на кожата. Понастоящем няма универсален консенсус относно оптималните нива, но повечето експерти са съгласни, че плазмените нива на 25(OH)D <50 pmol/L се считат за недостатъчни^[2]. Следователно 20-60% от населението на Великобритания и 10-40% от това

на САЩ имат нива на витамин D <50 pmol/L^[3]. Въпреки слънчевия климат в Австралия, дефицитът на витамин D се среща при близо 50% от жените и 31% от мъжете^[3].

Дефицитът на витамин D е обикновено се определя като нива под 20 ng/ml (Табл. 1), и се установява сред здравото население, както и сред боледуващи в целия свят, главно в северните райони.

Серумните нива на 25(OH)D са общоприет маркер за измерване на витамин D статуса и за класифициране на състоянието. Повечето анализи използват технологии за измерване, базирани се на антитела, въпреки че няколко изследователски лаборатории използват течната хроматографска тандем-масспектроскопия, позволяваща разграничаване - между 25-OH-D2 и 25-OH-D3.

Оптималното ниво на витамин D все още е обект на дискусия, отчасти заради трудността в обмена на сравнителни анализи - между различни анализи и междулабораторни сравнения, показващи значителна вариабилност. Класификациите се основават предимно на резултатите, свързани с ефект на витамина върху костите, т.е. съществуващите доказателства са недостатъчни, за да се направят препоръки за профилактика на други заболявания^[4,5,6].



Статус	nmol/l	ng/ml
дефицит	под 50	под 20
инсуфициенция	50-75	20-30
ексцес	над 250	над 100
интоксикация	над 375	над 150

Табл. 1
Статус на пациента според нивата на 1,25 (ОН)2 Вит D

Намален кожен синтез
- възраст; - използване на слънцезащитен крем; - недостатъчно излагане на слънце; - кожни изгаряния; - голяма географска ширина; - раса; - сезон
Намален диетичен внос
- нисък прием на храни, съдържащи витамин D; - кърмене
Намалена бионаличност
- затлъстяване; - малабсорбция на мазнини (синдром на късо черво, възпалителни чревни заболявания, муковисцидоза, целиакия, стомашен байпас и други)
Медикаменти
- глюкокортикоиди; - антиконвулсанти; - антиретровирусна терапия; - имunosупресори
Намален синтез
25(ОН)D: напреднало чернодробно заболяване 1,25(ОН)2D: хронично бъбречно заболяване тумор индуцирана остеомаляция
Повишена загуба
- Нефротичен синдром
Наследствени причини
Рахит - Витамин D зависим (3 типа) Хипофосфатемичен рахит

Табл. 2
Причини за витамин D дефицит^[5]

Различни стойности на 25(ОН) Вит D са предлагани за определяне на дефицитно състояние. Тези нива са в обратна зависимост с нивата на паратироидния хормон до момента, в който се достигнат нива от 30 ng/ml (75-100 pmol/L), като в този момент нивата на паратиреоидния хормон достигат своя надир. Следователно, ниво на 25(ОН) Вит D между 20-30 ng/ml (50-75 pmol/L) може да се приеме, че показват относителна недостатъчност на витамин D, и а ниво от 30 ng/L или повече може да определи, че се касае за достатъчни количества^[5].

Препоръките посочват, че е желателно серум-

ната концентрация на 25(ОН)Вит.D да е над 30 ng/ml (>75 pmol/L).

Различните причини за дефицит на витамин D са обобщени на *Табл. 2*.

Дефицитът и недостатъчността на витамин D са често срещани в целия свят. В Дания, например, Thuesen и сътр. определят разпространението на дефицит (<25 pmol/l) и недостатъчност (<50 pmol/l) сред възрастните, съответно, достигащи 13.8% и 52.2%^[6]. Новородените и институционализирани възрастни хора по целия свят са с установен по-висок риск за изя-



ва на по-ниски стойности на 25(ОН) D. Други фактори, определящи нивата на витамин D, включват сезон на вземане на кръвни проби, възраст, пол, пигментация на кожата, излагане на слънце, индекс на телесна маса (ИТМ), физическа активност, навици за пушене и консумация на алкохол.

В днешно време, разпространението на недостиг на витамин D е най-високо сред възрастни хора, пациенти със затлъстяване, жители на старчески домове и хоспитализирани пациенти. Разпространението на дефицит е с 35% по-високо при пациенти със затлъстяване, независимо от географската ширина и възраст^[7]. В Съединените щати около 50% до 60% от живеещите в старчески домове и хоспитализирани пациенти имат дефицит на витамина^[8]. Дефицитът на витамин D също е по-често срещан при популации с по-високо съдържа-

ние на меланин в кожата и такива, при които се използва широко покритие на кожата, особено в страните от Близкия Изток. В Съединените щати 47% от афроамериканските бебета и 56% от кавказките бебета имат недостиг на витамина, докато над 90% от бебетата в Иран, Турция и Индия имат дефицит. При възрастното население 35% от възрастните в САЩ са с недостиг на витамин D, докато този процент е над 80% при възрастните в Пакистан, Индия и Бангладеш. В САЩ 61% от възрастното население е с недостиг на витамин D, спрямо 90% в Турция, 96% в Индия, 72% в Пакистан и 67% в Иран^[9].

Многобройни епидемиологични проучвания показват, че нивото на витамин D далеч не е оптимално в много страни по целия свят. Основната причина за това е липсата на слънце. Освен това, само ограничен брой храни

естествено съдържат витамин D. Добри хранителни източници са рибата, яйченият жълтък и карантии като черен дроб. Някои храни като млякото са обогатени с витамин D в някои страни. Употребата на добавки е важна и изглежда е висока в някои страни. Настоящите препоръки за прием са твърде ниски, за да се запазят или достигнат оптимални концентрации на 25(ОН)Вит D.

От гледна точка на общественото здраве е по-добре да се увеличат потенциалните източници на витамин D чрез подсилване на специфични хранителни продукти, които се консумират масово, или ако е необходимо от особено уязвими групи.

Употребата на суплемементи е подходящата алтернатива за уязвимите групи като бебета и неактивни възрастни хора, при които това се осъществява по-лесно.

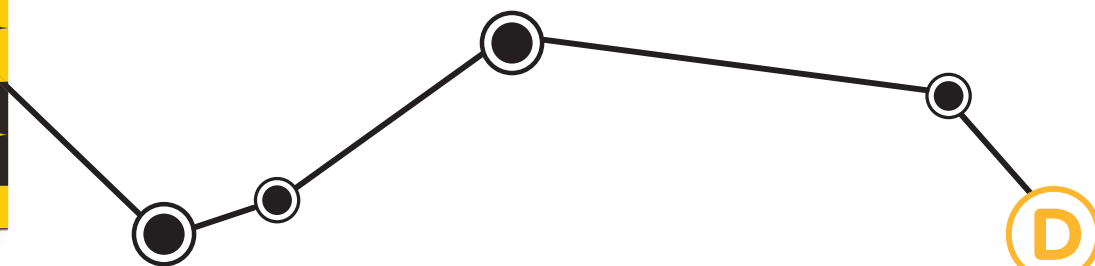
ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am. J. Clin. Nutr. 2008;87(4):1080S-1086S.
- Zittermann A. Vitamin D and cardiovascular disease. Anticancer Res 2014;34:4641-8.
- Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. Nutr Rev 2008;66(10 Suppl 2):S153-64.
- Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, Pieber T, Gaksch M, Grubler MR, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. Nutrients 2013; 5(8):3005-21.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med. 2007;357,266-281.
- Thuesen B, Husemoen L, Fenger M, Jakobsen J, Schwarz P, Toft U, et al. Determinants of vitamin D status in a general population of Danish adults. Bone 2012 Mar;50(3):605-10.
- Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2015 Apr;16(4):341-9.
- Elliott ME, Binkley NC, Carnes M, Zimmerman DR, Petersen K, Knapp K, Behlke JM, Ahmann N, Kieser MA. Fracture risks for women in long-term care: high prevalence of calcaneal osteoporosis and hypovitaminosis D. Pharmacotherapy. 2003 Jun;23(6):702-1.
- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2014 Oct;144 Pt A:138-45.

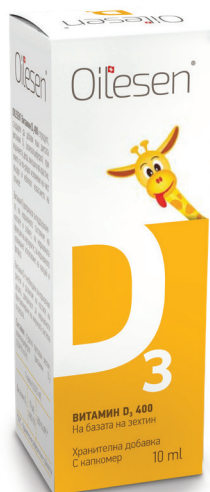


Vitamin D₃

За бързо наваксване на недостига на витамин D₃



За поддържане на оптимални нива



ЗА БЕБЕТА



Инхалаторът Respimat® за многократна употреба спечели наградата за екологичен дизайн на Pharmapack 2020

Устройството Respimat® за многократна употреба има по-нисък въглероден отпечатък и намалява отпадъците в природната среда в сравнение с инхалаторите за еднократна употреба^[1,2,3].
Инхалаторното устройство е проектирано със съдействието на пациентите и притежава характеристики, които го правят по-лесен за употреба^[4].

На 4 март 2020 г. Boehringer Ingelheim обяви, че инхалаторното устройство Respimat® за многократна употреба е носител на голямата награда за екологичен дизайн на Pharmapack 2020. Наградите Pharmapack отличават последните иновации в устройствата и опаковките във фармацевтичната промишленост, медицинските изделия, здравните продукти и ветеринарните лекарства.^[5]

„Respimat® за многократна употреба е инхалаторно устройство, използвано в лечението на астма и хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). То е подобрена версия на добре утвърдения инхалатор Respimat® тип „фина мъгла“, тъй като осигурява ползи както за пациентите, така и за околната среда^[1,4]. Устройството значително намалява отпадъците и въглеродния отпечатък (PCF)^[1,3,6].

Докато при повечето инхалатори за еднократна употреба пластмасовите устройства трябва да бъдат заменени след изчерпване на лекарството, то Respimat® за многократна употреба може да бъде използван с до шест пълнителя, преди да се наложи смяна^[7,8].

В Respimat® няма съдържание на пропеленти, което означава, че въглеродните емисии са приблизително 20 пъти по-ниски от тези на обикновените аерозолните инхалатори под налягане (pMDI)^[1,3]. Очаква се до 2025 г. общо 776 тона пластмасови отпадъци и 14 300 тона емисии на въглероден диоксид да бъдат предотвратени в резултат на повторното използване на инхалаторното устройство Respimat®. Количеството от 776 тона отпадъци се равнява на повече от 77.6 милиона 0.5-литрови пластмасови бутилки^[9]. Устройството е проектирано така, че да предостави на пациента по-удобен начин за употреба, по-лесно разчитане на индикатора за дозите, удобна форма за безпроблемна ежедневна употреба и лесно сглобяване, като се взима предвид обратна връзка от пациенти^[10].

„Разработихме инхалатора Respimat® за многократна употреба като част от поетия ангажимент на компанията да помага на пациентите, но и да осигурява ползи дори извън рамките на лечението“, заяви д-р Паола Касароса, ръководител на „Глобални терапевтични области“ в Boehringer Ingelheim. „Respimat® за многократна употреба

е проектиран в резултат на обратната връзка от пациенти, като осигурява подобрения за по-лесна употреба и по-лесно разчитане на индикатора за дозите, както и значително намалено въздействие върху околната среда^[10]. Намаляването на въглеродните емисии, отпадъците и парниковите газове е една от най-важните корпоративни цели на Boehringer Ingelheim и затова сме изключително горди да получим признание за положените усилия в тази област.“

Boehringer Ingelheim разглежда мерките за борбата с климатичните промени и защита на планетата, когато е възможно, като необходимо условие за устойчиво развитие и съсредоточава своето внимание върху опазването на околната среда^[11]. Това е една от основните причини компанията да продължава да инвестира както в иновации и научноизследователска дейност, така и в инициативи за опазване на природата чиста.^[11]

Повече информация за Boehringer Ingelheim може да откриете на сайта www.boehringer-ingelheim.com или в годишния доклад: <http://annualreport.boehringer-ingelheim.com>.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

1. Hansel M, et al. Reduced Environmental Impact of the Reusable Respimat Soft Mist Inhaler Compared with Pressurised Metered-Dose Inhalers. *Adv Ther* 2019; 1-6.
2. Hansel M, Wachtel H. A Comparison of Product Carbon Footprints of Respimat® versus Pressurised Metered Dose Inhalers. *Respiratory Drug Delivery* 2018; 2:321-4.
3. Hansel M, et al. Reduced environmental impact of a reusable soft mist inhaler. *Eur Resp* 2018; 52: PA1021. Available at: https://erjersjournals.com/content/52/suppl_62/PA1021 [Last accessed January 2020].
4. Dhand R, et al. Improving usability and maintaining performance: human factor and aerosol-performance studies evaluating the new reusable Respimat inhaler. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; 14:509-23.
5. Pharmapack Europe. Innovation awards. Available at: <https://www.pharmapackeurope.com/innovation/awards> [Last accessed January 2020].
6. Boehringer Ingelheim. Respimat® re-usable: Information for patients and carers. Available at: <https://www.medical.respimat.com/uk/patients/disposable-vs-re-usable> [Last accessed February 2020].
7. Spiolto® Respimat® Summary of Product Characteristics, May 2019.
8. Spiriva® Respimat® Summary of Product Characteristics, November 2018.
9. Wachtel H, et al. Reusable soft mist inhaler: maintaining aerosol performance. Poster presented at: European Respiratory Society International Congress, 15-19 September 2018; Paris, France.
10. Boehringer Ingelheim. Environment. Available at: <https://www.boehringer-ingelheim.com/sustainability/environment-health-and-safety/environment>. [Last accessed January 2020].

Повече пациенти,
отколкото си мислите
се нуждаят от.....

inhalability

**СЪС SPIOLTO RESPIMAT® ВАШИТЕ ПАЦИЕНТИ С ХОББ
НЯМА НУЖДА ДА ПОЛАГАТ ИНСПИРАТОРНО УСИЛИЕ,
ЗА ДА ПРИЕМАТ ЛЕКАРСТВОТО, ОТ КОЕТО ИМАТ НУЖДА.¹**

Някои от инхалаторните устройства за ХОББ изискват по-голямо респираторно усилие от други.

RESPIMAT® доставя SPIOLTO под формата на фина мъгла, което не изисква допълнително усилие от страна на пациента. Това помага лекарственият продукт да достигне дълбоко в белите дробове.^{2,4}



1) Ciciliani AM et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1565-1577. 2) Anderson P et al. Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006;1(3):251-259. 3) Pitcairn G et al. J Aerosol Med. 2005;18(3):264-272. 4) Newman SP et al. Chest. 1998;113(4):957-963.

Избрана информация от КХП Spiolto®Respimat® 2.5 микрограма/2.5 микрограма разтвор за инхалация.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързо установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка позната нежелана реакция.

Качествен и количествен състав: Spiolto®Respimat® е фиксирана дозова комбинация от два бронходилататора: 2.5 микрограма tiotropium (камо bromide monohydrate) (дългодействащ антихолинергик) и 2.5 микрограма olodaterol (камо hydrochloride) (дългодействащ β-адренергичен агонист) под формата на разтвор за инхалация. Доставка чрез инхалаторното устройство Respimat® дозата е 2.5 µg tiotropium и 2.5 µg olodaterol на впръскване. **Терапевтични показания:** Spiolto®Respimat® е показан за поддържащо бронходилататорно лечение за облекчаване на симптомите на хронична бронхообструктивна белодробна болест (ХОББ) при възрастни пациенти. **Дозировка и начин на приложение:** Лекарственият продукт е предназначен за инхалаторно лечение. Две впръсквания чрез инхалаторното устройство Respimat® съдържат една лекарствена доза. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към tiotropium, olodaterol или някое от помощните вещества (бензалкониев хлорид, динатриеведемат, 1M хлороводородна киселина). Анамнеза за свръхчувствителност към атропин или неговите производни. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Астма: Spiolto®Respimat® не трябва да бъде използван при астма. Ефективността и безопасността му при астма не са проучени. **Не е за специална терапия:** Spiolto®Respimat® не е показан за лечение на остри пристъпи на бронхоспазм. **Парадоксален бронхоспазм:** както и други лекарствени продукти за инхалаторно приложение, Spiolto®Respimat® може да доведе до парадоксален бронхоспазм, който може да е животозастрашаващ, поради което лечението със Spiolto®Respimat® трябва да бъде спряно веднага и да се започне алтернативно лечение. **Антихолинергични ефекти, свързани с tiotropium:** Spiolto®Respimat® трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тесновъзна глаукома, хиперплазия на простатната жлеза или обструкция на шийката на матката, хиперплазия на простатната жлеза или обструкция на шийката на матката, хиперплазия на простатната жлеза или обструкция на шийката на матката. Пациентите трябва да бъдат предупреждени да избягват попадане на спрея в очите и че, това може да доведе до отлагане на тесновъзна глаукома, болка или дискомфорт в очите. Временно замъгляване на зрението, кръвове или цветни петна, свързани със зачервяване на очите поради конюнктивална конюнкция и корнеален оток. Пациентите трябва незабавно да прекратят употребата на Spiolto®Respimat® и да се консултират със специалист, ако се прояви каквато и да е комбинация от тези очни симптоми. **Зъбни кариеси:** сухотата в устата, наблюдавана по време на антихолинергична терапия, може в дългосрочен план да е свързана със зъбни кариеси. **Пациенти с бързочечно увреждане:** тъй като плазмените концентрации на tiotropium се увеличават при намалена бъбречна функция при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 50 ml/min), Spiolto®Respimat® може да се прилага само ако очакваната полза надвишава потенциалния риск. Няма дългосрочни данни за употребата при пациенти с тежко бъбречно увреждане. **Сърдечно-съдови ефекти:** опитът със Spiolto®Respimat® е ограничен при пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт през предходната година, нестабилна или животозастрашаваща сърдечна аритмия, хоспитализация за сърдечна недостатъчност през последната година или с диагноза пароксизмална тахикардия (>100 удара в минута), тъй като тези пациенти са били изключени от клиничните проучвания. Spiolto®Respimat® трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти. **Капто и други β2-адренергични агонисти:** при някои пациенти olodaterol може да доведе до клинично значимо сърдечно-съдов ефект, изразяващ се в повишаване на сърдечната честота. Понижаването на серумния калий обикновено е преходно и не изисква прием на калиеви добавки. **Хипергликемия:** инхалаторното на високи дози β2-адренергични агонисти може да доведе до повишаване на плазмените нива на глюкоза. **Дистонии:** необходимо е повишено внимание в случаи на планирана операция с анестезия с халогенирани въглеводороди, поради повишена податливост към нежелани сърдечни ефекти, дължаща се на бронходилататорни β2-агонисти. Spiolto®Respimat® не трябва да се използва едновременно с други лекарства, съдържащи дългодействащи β2-адренергични агонисти. Пациенти, които редовно приемат инхалаторни, кратко-действащи β2-адренергични агонисти (напр. четири пъти дневно), трябва да бъдат инструктирани да ги използват само за облекчаване на остри респираторни симптоми. Spiolto®Respimat® не трябва да се използва повече от веднъж дневно. **Бременност:** има много ограничени данни за употребата на tiotropium при бременни жени. Проучванията при животни не показват преходни или ковени негативни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност при дози от клинично значение. Няма клинични данни за експозиция на olodaterol при бременни жени. Прегледните данни за olodaterol показват ефекти, типични за β2-адренергичните агонисти при многократно приложение на високи терапевтични дози. Капто предпазна мярка, за предпазване е да се избягва употребата на Spiolto®Respimat® по време на бременност. Капто и други β2-адренергични агонисти, olodaterol, може да потисне родовата дейност поради релаксация ефект на гладката мускулатура на матката. **Кърмене:** няма клинични данни за експозиция на кърмещи жени на tiotropium и/или olodaterol. Капто се взема решение за продължаване/прекъсване на кърменето или продължаване/прекъсване на лечението със Spiolto®Respimat®, трябва да се вземе под внимание очакваната за детето полза от кърменето и очакваната за майката полза от лечението със Spiolto®Respimat®. **Фертилитет:** липсват клинични данни относно ефекта на фертилитета на tiotropium, olodaterol или на тяхната комбинация. Проведените прегледни клинични изпитвания с отделните компоненти tiotropium и olodaterol не показват нежелан ефект върху фертилитета. **Нежелани лекарствени реакции:** Spiolto®Respimat® притежава комбиниран антихолинергични и β2-адренергични свойства, дължащи се на неговите компоненти tiotropium и olodaterol. В продължителни проучвания на Spiolto®Respimat®, с продължителност от 52 седмици, най-често наблюдаваните нежелани антихолинергични ефекти са били сухота в устата, възникнала при приблизително 1.7% от пациентите, лекувани със Spiolto®Respimat® и при 2.7% и 1% съответно от пациентите, лекувани с tiotropium 5 µg и olodaterol 5 µg. Серioзните нежелани реакции, свързани с антихолинергични ефекти, включват глаукома, конюнктивална и чревна обструкция, включително паралитичен илеус и задръжка на урина. В продължителни проучвания от 52 седмици на Spiolto®Respimat®, най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с β2-адренергичните свойства, са били палпитации, тахикардия и хипертония. Olodaterol, една от съставните части на Spiolto®Respimat®, с от терапевтичния клас на дългодействащите β2-адренергични агонисти. Забова трябва да се има предвид възникването на други нежелани реакции, свързани с класа на β2-адренергичните агонисти, които не са изброени по-горе, като аритмия, миокардна исхемия, ангина пекторис, хипотония, тремор, нервност, мускулни спазми, умора, неразположение, хипокалемия, хиперкалиемия и метаболитна ацидоза. Възможна е повишена честота на възникване на антихолинергични нежелани реакции при пациенти в старческа възраст. **Срок на годност:** 3 години, а след първата употреба – 3 месеца. Специални условия на съхранение: да не се замразява. Вижте и съхранение на опаковката: 1 инхалатор Respimat® и 1 пълнител с разтвор, осигуряващ 60 впръсквания (30 лекарствени дози). **Дата на последно одобрение на КХП Spiolto®Respimat®: 09.05.2019г.** По лекарско предписание. Прегледайте предишните Spiolto®Respimat®, моля прочетете пълната Крапка характеристика на продукта (ХХП), достъпна на уебсайта на Изпълнителната агенция по лекарствата: www.bda.bg. Пълната, актуална КХП може да Ви бъде предоставена и от медицинския представител на Boehringer Ingelheim.

Нежелани лекарствени реакции трябва да бъдат съобщавани директно към Изпълнителната Агенция по лекарствата (www.bda.bg) или към локални офис на Бьорингер Ингелхайм (e-mail: PV_Local_Bulgaria@boehringer-ingelheim.com).

PC-BG-100198

INBUILD® постига първичната си крайна цел - клиничното изпитване оценява ефекта на nintedanib при множество прогресиращи фиброзни интерстициални белодробни заболявания (интерстициални заболявания на белите дробове)^[1]

- Новите данни показват положителен ефект на nintedanib по отношение на спада на белодробната функция при широк кръг от фиброзни интерстициални белодробни заболявания с характеристики на прогресиращ фенотип^[1].
- Резултатите от фаза III на клиничното изпитване са публикувани в New England Journal of Medicine и бяха представени на Международния конгрес на Европейското дружество по белодробни заболявания (ERS) в Мадрид, Испания през 2019 г.
- Подадени са заявления към FDA и EMA за получаване на одобрение за употреба на nintedanib за тази нова индикация.

Boehringer Ingelheim обяви резултатите от Фаза III на клиничното изпитване INBUILD®, които показват, че nintedanib забавя спада на белодробната функция с 57% за цялата популация в изследването, като се оценява годишният спад на форсирания витален капацитет (ФВК)^[1] за период от над 52 седмици при пациенти с фиброзна интерстициална белодробна болест (ILD) с признаци на прогресия^[1]. Резултатите от INBUILD®, които бяха представени по време на конгреса на Европейското дружество по белодробни болести (ERS) в Мадрид, Испания, са публикувани в New England Journal of Medicine. Проучването постига първичната си крайна цел, като потвърждава ефикасността и безопасността на nintedanib при пациенти с широк кръг от прогресиращи фиброзни интерстициални белодробни заболявания (ILDs) различни от идиопатична белодробна фиброза (ИБФ)^[1].

Хронични хиперсензитивни пневмонии, автоимунни интерстициални бе-

лодробни болести като ревматоиден артрит и смесени заболявания на съединителната тъкан, свързани с интерстициална белодробна болест, както и системна склероза, свързана с интерстициална белодробна болест (SSc-ILD), саркоидоза и идиопатична интерстициална пневмония (НСИП) и неклаифицируема идиопатична интерстициална пневмония (НИИП), са сред тези заболявания. Данните сочат, че nintedanib забавя прогресията на интерстициалните белодробни заболявания (ILD), независимо от фиброзната картина (фиброзните белези), наблюдавана при образна диагностика на гръдния кош^[1]. Профилът на страничните ефекти е сходен с този от предишни проучвания на nintedanib при заболявания, свързани с ILD, като най-често срещаното нежелано събитие е диария^[1].

За клиничното изпитване INBUILD® INBUILD® е първото клинично изпитване в областта на интерстициална-

та белодробна болест (ILD), което изследва група от пациенти, подбрани най-вече спрямо клиничното поведение на тяхното заболяване, а не толкова въз основа на първичната клинична диагноза^[1]. ILD обхваща голяма група от повече от 200 заболявания, които могат да се представят с проява на белодробна фиброза – необратим процес, който се характеризира с натрупване на съединителната тъкан в белите дробове и влияе негативно на белодробната функция^[2]. Пациентите с ILD могат да развият прогресиращ фенотип, който причинява белодробна фиброза, което води до спад на белодробната функция, влошаване на качеството на живот и ранна смъртност, подобно на идиопатичната белодробна фиброза (ИБФ), най-честата форма на идиопатична интерстициална пневмония^[3].

Протичането на заболяването и симптомите са сходни при прогресиращи фиброзни интерстициални белодробни заболявания, независимо от подлежащото заболяване^[4]. Резултатите



от INBUILD® показват, че nintedanib забавя спада на белодробната функция с 57% за цялата популация на изследването, с коригиран годишен спад на ФВК -80.8 ml/година в продължение на 52 седмици в сравнение със -187.8 ml/година за плацебо групата (разлика, 107.0 ml/година [95% CI, 65.4 до 148.5]; $p < 0.001$)^[1]. Nintedanib показва сходство в спада на белодробната функция при пациенти с фиброзни белези, подобни на обикновена интерстициална пневмония (UIP), както и при пациенти с други фиброзни белези, визуализирани на HRCT^[1]. Най-честата нежелана реакция е диария, проявена при 66.9% и 23.9% от пациентите, лекувани съответно с nintedanib и плацебо^[1]. Профилът на безопасност, наблюдаван в клиничното изпитване INBUILD®, е в съответствие с резултатите при пациенти с ИБФ и тези с интерстициална белодробна болест (SSc-ILD) в хода на системна склероза, лекувани преди това с nintedanib^[1].

ЗА INBUILD®^[1]

INBUILD® е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово клинично изпитване, проведено в 153 обекта в 15 страни, което оценява ефикасността, безопасността и поносимостта на nintedanib (150 mg, 2 x дневно) в продължение на 52 седмици при пациенти с прогресивна, фиброзна интерстициална белодробна болест (ILD). Пациентите, които са допуснати за участие в изпитването са на възраст ≥ 18 години с диагностицирана от специалист интерстициална белодробна болест, различна от идиопатична белодробна фиброза (ИБФ) и белези на фиброзиращо заболяване на белите дробове с площ $>10\%$ потвърдена с компютърна томография с висока резолюция (HRCT).

Изискването за участниците е било да отговарят на критериите за прогресия на интерстициална белодробна болест в рамките на 24 месеца преди скрининга въз основа на спада на форсирания витален капацитет (ФВК), увеличение на фиброзните промени в образната картина или влошаване на симптомите, въпреки прилагане на обичайната терапия, използвана в клиничната практика за лечение на ILD.

Общо 663 участници, от които 412 (62.1%), с установена обикновена интерстициална пневмония (ОИП) с фиброзни белези, потвърдени чрез HRCT са били рандомизирани 1:1 за перорална употреба на nintedanib 150 mg или плацебо, приемани два пъти дневно. Основната

крайна цел е установяване годишния спад на ФВК (ml/година), оценен в продължение на 52 седмици. ФВК е изследване за определяне функционалното състояние на белите дробове, с което се измерва максималният обем въздух при бързо издишване, измерен след бавно и дълбоко вдишване. С прогресията на фиброзата белодробната функция постепенно и необратимо се влошава. Основните вторични крайни цели са абсолютна промяна от изходната стойност във въпросника на King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) в 52-та седмица, време до настъпване на първа остра екзацербация на ILD или настъпване на смърт в период от 52 седмици; и време до настъпване на смърт в период от 52 седмици. Острата екзацербация е внезапно клинично значимо влошаване на белодробната функция, в много случаи с неизвестна причина, което влияе негативно на хода на заболяването и често води до смърт.

ПРОГРЕСИВНО ФИБРОТИЧНО ИНТЕРСТИЦИАЛНО БЕЛОДРОБНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Развитието на болестта и симптомите са сходни при всички прогресиращи фиброзни интерстициални белодробни заболявания, независимо от подлежащото заболяване^[4]. При прогресивната интерстициална фиброза се наблюдава ускорено влошаване на белодробната функция, влошаване на качеството на живот и заболяването се свързва с лоша прогноза^[3].

Прогресиращата фиброза на белия дроб води до необратима загуба на белодробната функция и се свързва с висока заболяемост и смъртност. Средно 18-32% от пациентите с интерстициална белодробна болест (ILD) могат да развият прогресираща белодробна фиброза^[5]. Прогресиращите фиброзиращи интерстициални белодробни заболявания обхващат редица клинични диагнози, сред които: хиперсензитивен пневмонит, саркоидоза, автоимунни интерстициални белодробни заболявания като ревматоиден артрит, системна склероза, смесена болест на съединителната тъкан, свързани с интерстициално белодробно заболяване, идиопатична неспецифична интерстициална пневмония и неклаифицирана идиопатична интерстициална пневмония, наред с други^[3].

Пациентите с прогресиращи фиброзни интерстициални белодробни заболявания са пренебрегвана популация, за която не съществуват одобрени възможности за лечение, които



ефективно да повлияват развитието на заболяването им^[6]. Лечението на прогресиращите фиброзни интерстициални белодробни заболявания е предизвикателство, което изисква интердисциплинарни медицински грижи, особено от пулмолози и ревматолози^[3].

ЗА NINTEDANIB

Nintedanib е одобрен в повече от 70 страни за лечение на пациенти с иди-

опатична белодробна фиброза (ИБФ), хронично и свързано с висока смъртност заболяване, което се характеризира със спад на белодробната функция. Изчислено е, че над 80 000 души с ИБФ са били лекувани с nintedanib.

Nintedanib е един от двата антифибротични медикамента, за които е доказано, че забавят развитието на заболяването и един от двата медикамента, които са одобрени и препоръчани за

употреба, съгласно международни ръководства за лечение на ИБФ^[6].

През септември 2019 г. nintedanib беше одобрен в САЩ като първата и единствена терапия за забавяне спада на белодробната функция при пациенти със системна склероза, свързана с интерстициална белодробна болест (ILD). Заявления за разрешение за употреба са изпратени и до други основни регулаторни органи по целия свят.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

1. Flaherty K, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases N Eng J Med. Published 29 September, 2019. NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681
2. British Lung Foundation. What is pulmonary fibrosis? Available at: <https://www.blf.org.uk/support-for-you/pulmonary-fibrosis/what-is-pulmonary-fibrosis> [Accessed September 2019].
3. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev 2018;27(150):pii:180076.
4. Kolb M, Vařáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Respiratory Research 2019;20:57.
5. Wijsenbeek M, Kreuter M, Fischer A, et al. Non-IPF progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD): the patient journey. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:A1678.
6. Flaherty KR, Brown KK, Wells AU, et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. BMJ Open Res 2017;4(1):e000212.

ДА ПРОМЕНИМ ХОДА НА ИБФ

OFEV® (nintedanib) е показан за лечение на идиопатична белодробна фиброза (ИБФ) при възрастни¹

Избрана информация от КХП OFEV® Ofev 150 mg меки капсули и Ofev 100 mg меки капсули.

Качествен и количествен състав: Ofev 100 mg меки капсули. Една мека капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат). Ofev 150 mg меки капсули. Една мека капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат). **Терапевтични показания:** Ofev е показан при възрастни за лечение на идиопатична белодробна фиброза (ИБФ). **Дозировка и начин на приложение:** Препоръчителната доза нинтеданиб е 150 mg два пъти дневно, приложена приблизително през 12 часа. Дневна доза от два пъти по 100 mg се препоръчва за използване само при пациенти, които са показали непоносимост към дневна доза от два пъти по 150 mg. Не трябва да се надвишава препоръчителната дневна доза от 300 mg. **Специални популации:** Пациенти в старческа възраст (≥ 65 год.) - като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността при пациенти в старческа възраст. Не се налага априори адаптиране на дозата в зависимост от възрастта на пациентите. Бъбречно увреждане: Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Черндобно увреждане: При пациенти с леко черндобно увреждане (Child Pugh A) препоръчителната доза Ofev е 100 mg два пъти дневно с интервал приблизително 12 часа. Не се препоръчва лечение с Ofev при пациенти с умерено (Child Pugh B) и тежко (Child Pugh C) черндобно увреждане. **Противопоказания:** Сервчувствителност към нинтеданиб, фъстци или соя, или към някое от помощните вещества. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** **Стомашно-чревни нарушения:** Диария: Диария е най-честата стомашно-чревна нежелана реакция, съобщена при 62,4% спрямо 18,4% от пациентите, лекувани съответно с Ofev и плацебо. Пациентите трябва да бъдат лекувани при първите прояви с адекватно хидратирани и антидиарични лекарствени продукти, като лоперамид, като може да се наложи прекратяване на лечението. Лечението с Ofev може да се поднови с намалена доза (100 mg два пъти дневно) или с цялата доза (150 mg два пъти дневно). Гадене и повръщане: Често съобщавани нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт са гадене и повръщане (вж. точка 4.8). При повечето пациенти с гадене и повръщане събитие то леко до умерено. **Черндобна функция:** Не са проучени безопасността и ефикасността на Ofev при пациенти с умерено (Child Pugh B) или тежко (Child Pugh C) черндобно увреждане. По тази причина не се препоръчва лечение с Ofev при такива пациенти. Повишените на черндобните ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза (ALP) в кръвта, гамаглутамилтрансфераза (GGT) и билирубина в повечето случаи са обратими след намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Ако се установи повишаване на трансаминазите (AST или ALT) > 3 пъти ГН, препоръчително е да се намали дозата или да се прекрати лечението с Ofev. **Бъбречна функция:** В случай на бъбречно увреждане/бъбречна недостатъчност, трябва да се обмисли корекция на терапията. **Кръвоизливи:** Пациентите с известен риск за кървене, включително пациентите с наследствено предразположение към кървене или пациентите, които получават антикоагулантно лечение с цяла доза, не са включени в проучванията. Тези пациенти трябва да бъдат лекувани с Ofev само ако очакваната полза превишава потенциалния риск. **Артериални тромбоемболични събития:** Пациентите с анамнез за скоршен инфаркт на миокарда или инсулт са били изключени от изпитванията. Бъдете внимателни, когато лекувате пациенти с по-висок сърдечносъдов риск, включително известна искемична болест на сърцето. **Венозна тромбоемболия:** Не се наблюдава повишен риск от венозна тромбоемболия при лекуваните с нинтеданиб пациенти. **Перфорации на стомашно-чревния тракт:** **Необходимо е особено внимание, когато се лекуват пациенти с предходна коремна операция, анамнез за пептична язва, дивертикуларна болест или получаващи съпътстващи кортикостероиди или ИСПВС.** Лечението с Ofev трябва да се започва най-малко 4 седмици след коремна операция. **Хипертония:** Прилагането на Ofev може да повиши кръвното налягане. Системното кръвно налягане трябва да се измерва периодично и според клиничните показания. **Бременност:** Няма информация относно употребата на Ofev при бременни жени, но предклиничните проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност на това активно вещество. Ако пациентката забременее по време на приема на Ofev, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението с Ofev. **Кърмене:** Няма информация за екскрецията на нинтеданиб и неговите метаболити в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Ofev. **Фертилитет:** На база на предклиничните проучвания няма данни за нарушение на фертилитета при мъжки животни. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини: Ofev повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни, когато шофират или използват машини по време на лечението си с Ofev. **Нежелани лекарствени реакции:** Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на нинтеданиб, включват диария, гадене и повръщане, болка в корема, намален апетит, загуба на тегло и повишаване на черндобните ензими. Диария: за диария се съобщава при 62,4% от пациентите, лекувани с нинтеданиб. При това събитие се съобщава за тежко протичане при 3,3% от лекуваните с нинтеданиб пациенти. Повече от две трети от пациентите, които получават диария, съобщават за първа поява през първите три месеца на лечението. Диарията води до окончателно преустановяване на лечението при 4,4% от пациентите. Повишени черндобни ензими: За повишение на черндобните ензими се съобщава при 13,6% от лекуваните с нинтеданиб пациенти. Повишените на черндобните ензими са обратими и не са свързани с клинично проявено черндобно заболяване. **Предозироване:** Няма специфичен антидот или лечение при предозироване на Ofev. В случай на предозироване, лечението трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи общи поддържащи мерки. **Срок на годност:** Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. **Дата на последно одобрение на КХП OFEV: 12.12.2019г.** По лекарско предписание. Преди да предприемете OFEV, моля прочетете пълната Кратка характеристика на продукта (КХП), достъпна на уебсайта на Изпълнителната агенция по лекарствата: www.bda.bg. Пълната, актуална КХП може да Ви бъде предоставена и от медицинския представител на Boehringer Ingelheim.

номер PC-BG-100266

П. Глоговска¹,
Е. Борисова¹,
Л. Цанков²

¹Клиника „Пневмология
и фтизиатрия“

²Катедра „Образна ди-
агностика“,
Медицински универси-
тет - Плевен

Нозокомиална пневмония при пациент на хемодиализно лечение с тунелизиран катетър *Случай от практиката*

Катетър-асоциираната инфекция на кръвта (CRBSI) се определя като присъствие на бактериемия, произхождаща от интравенозен катетър. Това е едно от най-честите, смъртоносни и скъпи за лечение усложнения на централната венозна катетеризация, а също така и най-честата причина за нозокомиална бактериемия^[1,2,6]. По данни на някои автори в САЩ ежегодно се установяват около 250 000 случая на катетър-свързани инфекции, като смъртността при тях достига от 12 до 25%^[1,2].

Пневмонията се дефинира като наличие на „нов белодробен инфилтрат, плюс клинични доказателства, че инфилтратът е с инфекциозен произход, който включва новата поява на треска, гноини храчки, левкоцитоза и спад на оксигенацията.“ Нозокомиалната пневмония (НАР) е белодробен възпалителен процес, който се появява 48 часа или повече след хоспитализацията на пациент в болница и не се инкубира по време на приема^[8]. Честотата на нозокомиалната пневмония се изчислява на 5 до 10 случая на 1000 хоспитализирани^[5,7]. Около 25% от инфекциите в спешните отделения и 50% от предписаните антибиотици са свързани с това усложнение^[7].

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

Касае се за 56-годишен бял мъж с анамнеза за дългогодишна артериална хипертония и хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) III степен, който провежда хемодиализно лечение от 5 години. Съдовият му достъп

през последната година е централен венозен катетър (ЦВК), наречен тунелизиран катетър (ТК), поставен във vena subclavia dextra по надключичен достъп^[3], поради изчерпването на възможността за конструирането на артерио-венозна анастомоза. След поредния си хемодиализен сеанс, пациентът повишава температура до 39°C, с треска, съпроводена с обща отпадналост и няколко диарийни изхождания. Отрича оплаквания от страна на дихателната система. При физикалното изследване: температура 39.2°C, тахипнея, без диспнея и цианоза, тахикардна сърдечна дейност – 110 уд./мин., ритмична сърдечна дейност, стенощен систолен шум на аортната клапа от 1-2/6 ст., АН – 140/80 mmHg. Скъсен белодробен перкуторен тон и отслабено дишане в дясната гръдна половина, без патологични хрипове и крепитации. Корем и крайници – б.о. Лабораторни изследвания: хемоглобин – 114 г/л., еритроцити – 3.74×10^{12} /л, левкоцити – 16.5×10^9 /л, диференциално броене на левкоцитите: сегмен-

тоядрени - 92, лимфоцити - 5, моноцити - 3 (в %). Кръвно-газов анализ: компенсирана респираторна ацидоза, сатурация на O_2 – 84%. Състоянието на пациента е оценено като катетър-асоцииран сепсис и са назначени допълнителни изследвания: Хемокултура – *Enterococcus faecalis*. Лицева графия на гръден кош (Фиг. 1): *Застойни хилусни сенки с насложен възпалителен процес, двустранно.*

Нативна компютърна-аскиална томография: Двустранно се скенират хетерогенни лезии с размери в аксиален план 102/55 mm, инкапсулирана течно-еквивалентна колекция – 105/29 mm, на проекционното място на Х-ти белодробен сегмент, вдясно. Реактивен плеврит – двустранно.

Ехокардиография: Запазена кинетика, липсват данни за инфекциозен ендокардит.

Проведе се антибиотично лечение (в дозировки, съобразени с бъбречната функция!) – последователно:

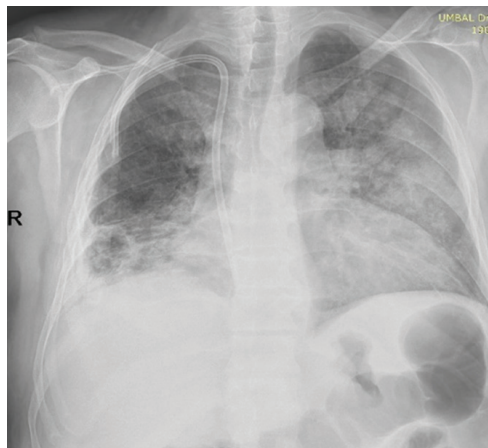
с Amikacin и Vancomycin (емпирично), след което с Linezolid и Sulperazon, според получената антибиограма; Methylprednisolon, инхалационна терапия, гастропоротектори, антикоагулант. В резултат на лечението се овладяха септичното състояние и белодробният възпалителен процес. Три месеца по-късно състоянието на пациента беше много добро и контролната графия на гръден кош не показва сериозни остатъчни изменения (Фиг. 2). Аналогична е находката и на осмия месец.

ДИСКУСИЯ

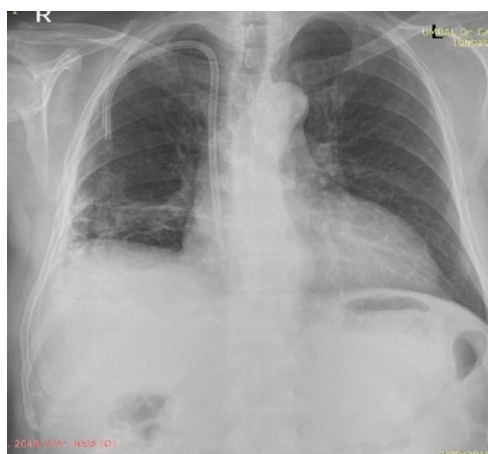
CRBSI възниква посредством някой от четирите основни патогенетични механизма: колонизация на кожата, интралуменно замърсяване, вторична колонизация на катетъра от друго инфекциозно огнище и изключително рядко – от замърсени инфузионни разтвори. Най-често срещаният източник на CRBSI е колонизацията на вътрекожните и вътресъдовите части на катетъра от микроорганизми, от кожата на пациента и от време на време, от ръцете на медицинския персонал^[2,6]. По този начин не е изненадващо, че обичайни причинители са намиращите се по кожата микроорганизми, като коагулазно-негативни стафилококи и *Staphylococcus aureus*. Катетър-асоциираният сепсис се определя като състояние на бактериемия или фунгемия при болни с ЦВК и клинично протича с температура, треска и хипотензия, при липса на други сърдечно-съдови проблеми^[1,2].

Нозокомиалните пневмонии се подразделят на:

1. Вътреболничната пневмония (НАР) е възпалителен процес, дължащ се на инфекция на белодробния паренхим от патогенни микроорганизми и може да се развие при пациент, приет в болницата за повече от 48 часа или инкубационният период на тази инфекция не е по-дълъг от 2 дни^[7].
2. Пневмония, свързана с вентилацията (VAP) е придобита в болница пневмония, която се развива при пациенти, които са интубирани и/или са лекувани с механична вентилация не по-малко от 48 часа^[4].
3. Пневмония, свързана със здравната система (HCAP) се характеризира с белодробен възпалителен процес, който се развива при пациент, който е бил хоспитализиран в болница за остро заболяване, за два или повече дни и тази инфекция се развива в рамките на 90 дни след това; пребивавал



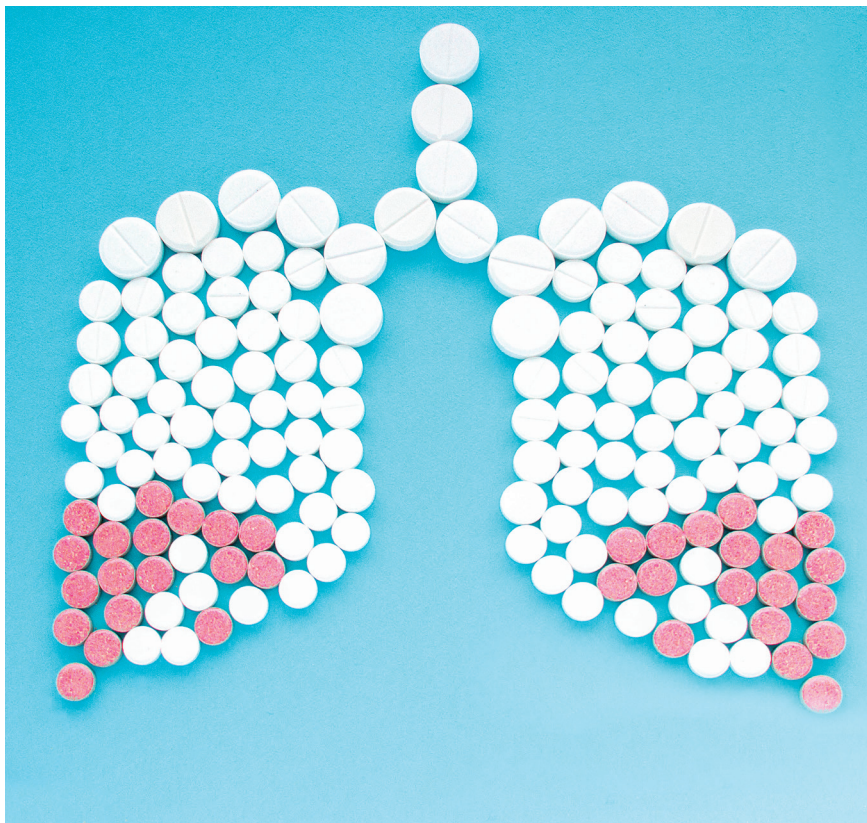
Фиг. 1
Рентгенография на бял дроб: двустранни възпалителни инфилтрати



Фиг. 2
Контролна рентгенография на бял дроб, три месеца по-късно

е в старчески дом или заведение за дългосрочни медицински грижи; получили скоршна интравенозна антибиотична терапия, химиотерапия или грижи за рани през последните 30 дни от настоящата инфекция; или провежда амбулаторно хемодиализно лечение^[7,8].

Тези пациенти имат различни епидемиологични характеристики, които ги правят податливи на колонизация от бактерии, подобно на хоспитализирани пациенти и следователно са изложени на риск от инфекция от потенциално полирезистентни микроорганизми^[7]. Микробните причинители на нозокомиалните пневмонии обичайно са Грам-негативни бактерии и поради тази причина, те са често различни от най-честите причинители на катетър-асоциираните инфекции на кръвта^[7,8]. Белодробният възпалителен процес при този пациент беше оценен като „метастатична“ пневмония или нозокомиална пневмония, свързана със здравната система.



ЦВК трябва да бъдат отстранени при болните с CRBSI, свързани с всяко локално или системно възпаление или имунокомпрометирано състояние. Антибиотичната терапия на катетър-свързаните инфекции често се започва емпирично. Първоначалният избор на антибиотици зависи от клиничното състояние на пациента, рисковите фактори за инфекцията и вероятните патогени^[2,8]. Vancomycin се препоръчва за емпирична те-

рапия на метицилин-резистентния *Staphylococcus aureus*; Linezolid не трябва да се използва емпирично^[2]. Емпиричното антибиотично покритие на грам-отрицателни бацили трябва да се основава на данните за локалната антимикробна чувствителност и тежестта на заболяването (например комбинация от цефалоспорин от четвърто поколение, карбапенем или β -лактам/ β -лактамаза, с или без аминогликозид). В допълне-

ние към покритието за грам-положителни патогени, емпиричната терапия при съмнение за CRBSI, трябва да включва и лечение за грамотрицателните бактерии, и видове *Candida spp.*^[7,8].

При наличието на септицемия със системна емболизация, каквато се наблюдава при описания случай, правилата за добра клинична практика изискват отстраняването на тунелизиращия катетър^[1,2]. След 72-ия час от началото на антибиотична терапия, беше подменен ТК по метален водач^[3]. Продължителността на лечението беше общо 5 седмици, според действащите правила^[1,2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаният от нас случай на нозокомиална пневмония при болен с катетър-асоцииран сепсис е рядък за световната литература. Добрите резултати от лечението се постигнаха, благодарение на съвместните усилия на различни профилни специалисти за своевременното поставяне на правилната диагноза и провеждането на лечение, основано на съвременните правила за добра клинична практика.

Авторският колектив декларира, че няма никакъв конфликт на интереси и написването на тази статия не е подпомогнато финансово, а е част от служебните им ангажменти, като преподаватели в МУ-Плевен.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

1. Борисов Б., В. Тодоров, М. Янкова. Времени и тунелизирани катетри за хемодиализа. Парадигма. София, 2018, 107 стр.
2. Борисов Б., Ст. Линкова. Инфекциозни усложнения на тунелизираните катетри за хемодиализа – видове, диагностика и лечебни стратегии. Детски и инфекциозни болести. 10, 2018, №1, 37-43.
3. Borisov B, S. Iliev. Supraclavicular Approach to the Subclavian Vein – One Well Forgotten Technique with Impressive Results. Polish Journal of Surgery. 2019; 91(4): 19-23.
4. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 867–903.
5. Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. Crit Care Med. 2001; 29: N64–N68.
6. Gahlot R, Nigam Ch., Kumar V. et al. Catheter-related bloodstream infections. Int J Crit Illn Inj Sci. 2014; 4(2): 162–167.
7. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 388–416.
8. Kumar ST, Yassin A, Bhowmick T, Dixit D. Recommendations From the 2016 Guidelines for the Management of Adults With Hospital-Acquired or Ventilator-Associated Pneumonia. P T. 2017; 42(12): 767–772.
9. Борисов Б., В. Тодоров, М. Янкова. Времени и тунелизирани катетри за хемодиализа. Парадигма. София, 2018, 107 стр.
10. Борисов Б., Ст. Линкова. Инфекциозни усложнения на тунелизираните катетри за хемодиализа – видове, диагностика и лечебни стратегии. Детски и инфекциозни болести. 10, 2018, №1, 37-43.
11. Borisov B, S. Iliev. Supraclavicular Approach to the Subclavian Vein – One Well Forgotten Technique with Impressive Results. Polish Journal of Surgery. 2019; 91(4): 19-23.
12. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 867–903.
13. Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. Crit Care Med. 2001; 29: N64–N68.
14. Gahlot R, Nigam Ch., Kumar V. et al. Catheter-related bloodstream infections. Int J Crit Illn Inj Sci. 2014; 4(2): 162–167.
15. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 388–416.
16. Kumar ST, Yassin A, Bhowmick T, Dixit D. Recommendations From the 2016 Guidelines for the Management of Adults With Hospital-Acquired or Ventilator-Associated Pneumonia. P T. 2017; 42(12): 767–772.



INSPIRO

център за белодробни болести и медицина на съня

В медицински център INSPIRO
работят опитни пулмолози,
специалисти по медицина на съня,
сертифицирани от престижни
европейски институции, както и медици
от множество свързани специалности,
което ни позволява да предоставим
комплексна здравна услуга.

тел. 0878 67 98 98
www.inspiro.bg

ONCE-WEEKLY
OZEMPIC®
semaglutide injection

ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ
СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

ОСВОБОДИ ПОТЕНЦИАЛА

ЗНАЧИМО
ПО-ДОБЪР ГЛИКЕМИЧЕН
КОНТРОЛ^{2,4}

НЕНАДМИНАТА
РЕДУКЦИЯ НА
ТЕГЛОТО^{1,4}

ДОКАЗАНИ
СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ
ПОЛЗИ^{3,7}

**OZEMPIC® - ВЕДНЪЖ СЕДМИЧНО
ЗА НЕНАДМИНАТА ЕФИКАСНОСТ И
СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ПОЛЗИ¹⁻⁵**

С 4 БЕЗПЛАТНИ
**NOVOFINE® PLUS 32G 4 MM,
НАЙ-ЪКСИТЕ И ТЪНКИ ИГЛИЧКИ,
ВКЛЮЧЕНИ ВЪВ ВСЯКА
ОПАКОВКА OZEMPIC®.**

Информация от кратката характеристика на продукта

▼ Това лекарство подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция.

Име: Ozempic® 0,25 mg, Ozempic® 0,5 mg, Ozempic® 1 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. Един ml от разтвора съдържа 1,34 mg semaglutide.

Лекарствена форма: Бистър и безцветен или почти безцветен, изотоничен разтвор. **Показания:** лечение на възрастни с неадекватно контролиран захарен диабет тип 2 като допълнение към диетата и упражнението. **Дозировка:** Началната доза е 0,25 mg semaglutide веднъж седмично. След 4 седмици дозата трябва да се повиши на 0,5 mg веднъж седмично. След още 4 седмици приложението на доза 0,5 mg веднъж седмично може да се повиши на 1 mg веднъж седмично, за да се подобри допълнително гликемичният контрол. Semaglutide 0,25 mg не е поддържаща доза. Не се препоръчват седмични дози над 1 mg. Когато Ozempic® се добавя към съществуваща терапия със СУТ или инсулин, трябва да се има предвид понижаване на дозата СУТ или инсулин, за да се намали рискът от хипогликемии. Препоръчана доза: Ако бъде препоръчана доза, тя трябва да се прилага възможно най-скоро и до 5 дни след препоръчаната доза. Ако са изминали повече от 5 дни, препоръчаната доза не трябва да се прилага, а да се продължи със следващата доза в деня от редовния график. Специални популации: Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на възрастта, както и при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане и пациенти с тежко чернодробно увреждане. Терапевтичният опит при пациенти > 75-годишна възраст, както и при пациенти с тежко бъбречно увреждане и пациенти с тежко чернодробно увреждане е ограничен. Semaglutide не се препоръчва за употреба при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. Пациентична популация: Безопасността и ефикасността на semaglutide при деца и юноши под 18-годишна възраст все още не са установени. Липсват данни. **Начин на приложение:** Ozempic® се прилага веднъж седмично по устния път и в време на деня, със или без храна. Инжектира се подкожно в корема, бедрото или горната част на ръката. Мястото на инжектиране може да се променя при добавяне на дозата. Ozempic® не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно. При необходимост денят на седмичното приложение може да се променя, стига интервалът от време между две дози да е поне 3 дни (72 часа). **Противопоказания:** Сърхукъсност или активното вещество или към някое от помощните вещества. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Semaglutide не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или при лечение на диабетна кетоацидоза. Semaglutide не замества инсулина. Липсва опит при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас IV по NYHA и затова semaglutide не се препоръчва при тези пациенти. Стомашно-чревни ефекти: Употребата на GLP-1 рецепторни агонисти може да е свързана със стомашно-чревни нежелани реакции. Това трябва да се има предвид при лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция, тъй като гаденето, повръщането и диарията могат да причинят дехидратация, която да доведе до влошаване на бъбречната функция. Остър панкреатит: Остър панкреатит е наблюдаван при употреба на GLP-1 рецепторни агонисти. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на острия панкреатит. Ако съществуват съмнения за панкреатит, употребата на semaglutide трябва да бъде прекратена, а ако съмненията се потвърдят, лечението със semaglutide не трябва да бъде подновено. При пациенти с очнена за панкреатит трябва да се поддържа внимателно. Хипогликемия: При пациенти, лекувани със semaglutide в комбинация със СУТ или инсулин, е възможно да има повишен риск от хипогликемии. Рискът от хипогликемия може да бъде понижан чрез намаляване на дозата СУТ или инсулин при започване на лечение със semaglutide. Диабетна ретинопатия: При пациенти с диабетна ретинопатия, лекувани с инсулин и semaglutide, е наблюдаван повишен риск от развитие на усложнения на диабетна ретинопатия. Необходимо е повишено внимание при използване на semaglutide при пациенти с диабетна ретинопатия, лекувани с инсулин. Бързо подобряване на гликемичния контрол е свързано с временно влошаване на диабетна ретинопатия, но други механизми не могат да бъдат изключени. Натрий: Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий. **Взаимодействие:** Semaglutide забавя изпразването на стомаха и съдържимо и може да повлияе върху скоростта на абсорбция на съпътстващо прилагани перорални лекарствени продукти. Semaglutide трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи перорални лекарствени продукти, които изключват бърза стомашно-чревна абсорбция. Фертилитет, бременост и

кърмене. Препоръчва се жените с детороден потенциал да използват контрацепция по време на лечението със semaglutide. Има ограничени данни за употребата на semaglutide при бременни жени. Затова semaglutide не трябва да се прилага по време на бременност. Ако пациентка желае да забременее или настъпи бременост, semaglutide трябва да се прекрати. Лечението със semaglutide трябва да се прекрати поне 2 месеца преди планираната бременност поради дългия му полуживот. Тъй като не може да се изключи риск за кърмачето, semaglutide не трябва да се използва в периода на кърмене. Ефектът на semaglutide върху фертилитета при хора не е известен. **Шофиране и работа с машини:** Semaglutide не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Когато се използва в комбинация със СУТ или инсулин, пациентите трябва да бъдат предупреждавани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемии, докато шофират или използват машини. **Нежелани лекарствени реакции:** Много чести (>1/10): Хипогликемия при употреба с инсулин или СУТ, падане, диария. Пациентите с ниско телесно тегло могат да получат повече стомашно-чревни нежелани реакции при лечение със semaglutide. Чести (>1/100 до <1/10): Хипогликемия при употреба с други перорални антидиабетни лекарства, намален апетит, замаяване, усложнения на диабетна ретинопатия, повръщане, абдоминална болка, абдоминални дистезии, запек, диспепсия, гастрит, гастрофореа, гастралгия, рефлуксна болест, оригване, фатигация, хемипареза, усвоя, повишена липаза, повишена амилаза, понижено телесно тегло (>1/1000 до <1/100): диспепсия, повишена сърдечна честота, реакции на мястото на инжектиране (обри, еритеми); Редки (>1/1000 до <1/10000): Анафилактична реакция. Често наблюдавани са сърдечносъдови резултати и безопасност: При популацията с висок сърдечносъдов риск профилът на нежеланите реакции е подобен на този, наблюдаван в останалите изпитания. Изключение: В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на лекарствения продукт, съдържащи протеини или пептиди, пациентите могат да развият антитела след лечение със semaglutide. Повишена сърдечна честота. Повишена сърдечна честота е наблюдавана при GLP-1 рецепторните агонисти. Съобщаване на подозиран нежелан реакции. Съобщаването на подозиран нежелан реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция за лекарствата, ул. "Димитър Гущев" № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8953417, уебсайт: www.bda.bg. **Предозировка:** В клинични изпитания не са съобщавали случаи на предозировка до 4 mg на единична доза и до 4 mg на седмица. Най-често съобщаваната нежелана реакция е гадене. Всички пациенти са се възстановили без усложнения. Липсва конкретен антидот при предозировка със semaglutide. В случай на предозировка трябва да се започне поддържаща поддържаща терапия според клиничните признаци и симптомите на пациента. За тези симптоми може да е необходим продължителен период на наблюдение и лечение, имайки предвид дългия полуживот на semaglutide, приблизително 1 седмица.

Предвидени данни за безопасност. Предвидените данни не показват особени рискове за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане или генотоксичност. **Несъвместимости:** При липса на проучвания за съвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. **Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа:** Пациентите трябва да бъдат посветени на изхвърлянето и иглите след всяка инжекция и да съхраняват писалката без поставяне на игла. Писалката е предназначена за употреба само от един човек. Ozempic® не трябва да се използва, ако не изглежда бистър и безцветен или почти безцветен или ако е бил замразен. **PP2:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Дания. PP2: EU/1/17/1251/002, EU/1/17/1251/003, EU/1/17/1251/005. **Дата на актуализиране на текста:** 10/2018. **По лекарско предписание.**

¹ Резултатите се отнасят за Ozempic® в проучванията SUSTAIN, които включват placebo, sitagliptin, dulaglutide, exenatide и инсулин glargine.¹⁻²
² In SUSTAIN 6, Ozempic® reduced CV risk (CV death, nonfatal myocardial infarction [MI] or nonfatal stroke) versus placebo in patients with type 2 diabetes at high CV risk treated with standard of care.¹
References: 1. Ozempic® KX1, 10.2018. 2. Pratley RE, Arora VR, Lingway I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):275-286. 3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844. 4. Exenatide KX109. 2019. 5. Dulaglutide KX11. 10.2019. 6-02/2020; ИАЛ No. 2915/24.01.2020;

За повече информация: Ново Нордиск Фарма ЕАД, София 1407, ул. "Златен път" 20, тел.: (02) 962 74 71/72



ONCE-WEEKLY
OZEMPIC®
semaglutide injection