2006

ПЪРВИЧНА И ВТОРИЧНА ПРОФИЛАКТИКА НА СОЦИАЛНО-ЗНАЧИМИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Под редакцията на
акад. Илия Томов и д-р Борислав Георгиев



Хавитис

ПЪРВИЧНА И ВТОРИЧНА ПРОФИЛАКТИКА НА СОЦИАЛНО-ЗНАЧИМИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

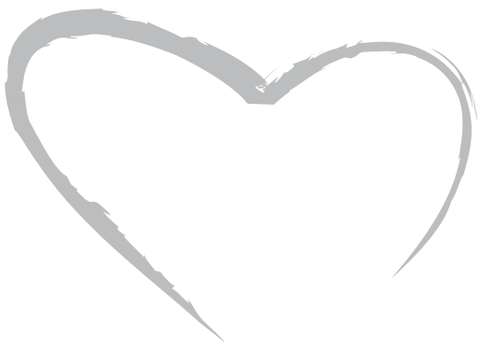
„Хавитис“ ООД
2006

ПЪРВИЧНА И ВТОРИЧНА ПРОФИЛАКТИКА НА СОЦИАЛНО-ЗНАЧИМИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Под редакцията на

акад. Илия Томов
Национална Кардиологична Болница

д-р Борислав Георгиев
Национална Кардиологична Болница



2006

Хавитис

© „Хавитис“ ООД, 2006

Всички права са запазени. Никаква част от това издание не може да бъде възпроизвеждана или разпространявана под каквато и да било форма или по какъвто и да било начин - електронен, механичен, фотокопирен, звукозаписен или друг, без изричното писмено съгласие на издателя.

ISBN–10: 954 – 91788 – 2 – X
ISBN–13: 978 – 954 – 91788 – 2 – 1

Отпечатано за „Хавитис“ ООД
София, България, март 2006 г.

Съдържание

АНТИБАКТЕРИАЛНА ТЕРАПИЯ НА ПНЕВМОНИИТЕ, ПРИДОБИТИ В ОБЩНОСТТА
доц. Асен Златев, д. м. н.
Началник на клиника, СБАЛББ „Св. София“, Медицински университет, София
изпълнителен директор на МБАЛ „Александровска“ **стр. 9**

МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ
доц. Владимир Христов
д-р Здравко Каменов
Клиника по ендокринология, МБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София **стр. 18**

МОЗЪЧНО-СЪДОВА ПРОТЕКЦИЯ И АНТИХИПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПИЯ
проф. Лилия Иванова **стр. 27**

ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНАТА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ
акад. Илия Томов
Национална Кардиологична Болница **стр. 34**

ЛЕЧЕНИЕ НА НАДКАМЕРНИТЕ ТАХИКАРДИИ
проф. Тихомир Даскалов
Национална Кардиологична Болница **стр. 41**

НОВОСТИ В ТЕРАПИЯТА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ
д-р Борислав Георгиев
Национална Кардиологична Болница **стр. 55**

TRIUMPH - МЕТАБОЛИТНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА БЪЛГАРСКИЯ ПАЦИЕНТ С АНГИНА ПЕКТОРИС ПРЕДВАРИТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ
д-р Десислава Лазарова
ТП „Сервие“ **стр. 76**

АНТИБАКТЕРИАЛНА ТЕРАПИЯ НА ПНЕВМОНИИТЕ, ПРИДОБИТИ В ОБЩНОСТТА

Доц. д-р Асен Златев, д. м. н.
Началник на клиника, СБАЛББ „Св. София", Медицински университет, София
изпълнителен директор на МБАЛ „Александровска"

ЕМПИРИЧНО АНТИБИОТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Емпиричното антибактериално лечение на пневмониите, придобити в обществото (ППО), все още е предизвикателство за лекаря, въпреки че днес разполагаме с насоки за лечение на пневмониите. Между северноамериканските и европейските препоръки съществуват няколко ключови разлики, основно по отношение на поведението в амбулаторни условия. Според северноамериканския подход е разумно прилагане на антибиотик, повлияващ на първо място *Streptococcus pneumoniae* и причинителите на първични атипични пневмонии. Според европейските консенсуси е удачно покриване на стрептококите и в по-малка степен и на атипичните причинители. Амбулаторните пациенти с пневмония, придобита в обществото, без други придружаващи заболявания и състояния, в Северна Америка най-вероятно ще получат макролиден антибиотик, а в Европа – бета-лактам. Основният въпрос, който се поставя пред лекарите, е значението на активността срещу причинители на първични атипични пневмонии и наличието на резистентни на макролиди *Streptococcus pneumoniae*.

Идеалният тест при пациентите с придобити в обществото пневмонии би трябвало да е в състояние бързо да идентифицира причинителя на пневмонията и да осигури получаване на адекватно етиологично (антимикробно лечение). Дори и с помощта на сложните диагностични тестове, с които разполагаме днес, причинителят на инфекцията може да бъде доказан едва в около 50% от случаите. Тези методологични ограничения сочат, че клиницистът трябва да разчита основно на емпирично антимикробно лечение. Емпиричният подход се базира на предположението за най-вероятния патоген при конкретния пациент. Решението за избор на антимикробно средство не винаги е лесно и зависи от много фактори, като възраст на пациента, тежест на състоянието, придружаващи заболявания и състояния (включително имунна компетентност), къде ще се провежда лечението (в домашна или в болнична обстановка), географски регион, анамнеза за пътувания, характеристика на чувствителността на микроорганизмите в съответната зона/област, локални фактори, модифициращи инфекцията и резистентността на *Streptococcus pneumoniae*, наличие на „екзотични" патогени.

Началната антибактериална терапия при болни с ППО по правило е емпирична и в повечето случаи широкоспектърна. Тя цели да покрие най-вероятния причинител при конкретния болен. Понастоящем се разполага с множество утвърдени лекарствени средства с висока ефективност. От изключителна важност е адекватната (достатъчно висока) дозировка на медикаментите. Дозите трябва да бъдат съобразени с наличието на чернодробна или бъбречна недостатъчност.

Подходът при избора на емпирична начална антибактериална терапия, представен по-долу, е до голяма степен съобразен с последните препоръки на Европейското респираторно дружество. Основните постановки по отношение на поведението при избора на лечение не се различават принципно от тези, залегнали в по-ранните документи на Американското и Британското торакално дружество.

Когато е посочен повече от един медикамент, подреждането не означава непременно предпочитание или предимство на препарата на по-предно място. Трябва да се има предвид, че преобладаващото използване на един медикамент носи висок риск за индуциране на микробна резистентност.

Критериите за добавяне на макролид към лечението на средно тежките пневмонии

(с повишен риск) не са определени и няма еднозначно решение. Още повече, че значимостта на „атипичните" патогени остава обект на дискусия. Все пак монотерапията с бета-лактам е рискована и се препоръчва комбинация с макролид поне при болните с повишен риск или тези с критерии за тежка пневмония.

Счита се, че правилното поведение е избор на лечението в зависимост от индивидуалния риск за смъртност. Това позволява вземането на обосновано решение за най-подходящите условия за лечение (амбулаторно, в болница, вкл. интензивно отделение) (табл. 1). Рискът за смъртност зависи от тежестта на пневмонията и допълнителни рискови фактори и позволява разграничаването на три категории болни:

1. **Нисък риск** – болни с лека пневмония; могат успешно и безопасно да бъдат лекувани амбулаторно;

2. **Повишен риск** – болни със средно тежка пневмония, които трябва да бъдат хоспитализирани;

3. **Висок риск** – болни с критерии за тежка пневмония с висок риск за фатален изход и необходимост от лечение в интензивно отделение.

Бързото започване на антибактериална терапия е задължително и заедно с правилния й избор още в началото, е от критично значение за успеха на лечението. Задължително е това да стане до 2 часа от хоспитализацията и в рамките на 1 час от постъпването в интензивно отделение.

Изборът на медикамента при конкретния болен не винаги е много лесен и се определя от няколко основни критерия, най-важните от които са:

- вероятни причинители според тежестта на пневмонията и допълнителните рискови фактори;
- честота (обща и локална) на резистентност на причинителите;
- предварителна употреба на антибактериални средства;
- съобразяване на поносимостта и токсичността на лекарствата при конкретния болен;
- най-честите причинители при хоспитализирани болни с ППО са разгледани по-горе, но лечението винаги трябва да осигури висока и сигурна активност спрямо *Streptococcus pneumoniae*. Емпиричната антибактериална терапия при болните с тежка пневмония в интензивно отделение трябва да отчита по-голямата честота на „типични" причинители, *Legionella spp*., *P. Aeruginosa*, Грам (-) ентеробактерии.

Пневмониите, придобити в общността, заемат важен дял от възпалителните заболявания на дихателната система. Предизвикателство за клиницистите е да дешифрират различните данни относно избора на антибиотик при лечението на тези пневмонии. Изборът на антибактериална терапия включва оценка на 3 основи фактора – причинител, медикамент и гостоприемник, които са взаимно свързани.

Място	Тежест/ подгрупа	Лечение	
		Препоръчително	Алтернативи
амбулаторно	всички	бета-лактами с бета-лактамазен инхибитор; макролиди	респираторни хинолони
болница	лека/ средно тежка	пеницилин ± макролид аминопеницилин ± макролид Ко-амоксиклав ± макролид цефалоспорин II-III ± макролид	хинолони
болница	тежка	цефалопорин III ± макролид	цефалоспорин III + респираторни хинолони
болница	тежка и риск за *P. aeruginosa*	антипсевдомонаден цефалоспорин+ ципрофлоксацин	ацилуреидопеницилин/бета-лактамазен инхибитор + ципрофлоксацин или карбапенем + ципрофлоксацин

Табл. 1. Избор на лечение в зависимост от индивидуалния риск за смъртност.

Ключови принципи при избор на антибактериална терапия:

- мощност на антибиотика;
- тежест на заболяването;
- фармакокинетика и фармакодинамика;
- клинична ефективност;
- микробиологична резистентност;
- безопасност и поносимост на лекарството;
- удобство при приложение;
- цена;
- възраст.

Прилагайки антибиотиците в съвременните схеми за лечение, трябва да спазваме някои **основни клинични правила:**

- Преди всяко антибиотично лечение е желателно да се направи опит за изолиране на причинителя.
- Ако липсва клиничен резултат след 48-72 часа, антибиотичното лечение трябва да бъде променено.
- Винаги да се мисли за септицемия и да се изследват хемокултури при неефективно антибиотично лечение.
- Винаги да се провежда възможно най-краткият курс на антибиотична терапия при оптимални дози, за да не се селектират резистентни щамове.
- Да се прилагат принципите на секвенциалната терапия и да се преминава възможно най-бързо към перорално лечение.
- Повишената температура не е показание за провеждане на антибиотично лечение – антибиотиците не са антипиретици.[1]

Мощност – терапевтична ефективност

- Мощността на антибиотика е важен фактор за неговия избор при лечението на различни инфекции.
- Мощността на антибиотиците е сума от антибактериалната активност на медикаментите и от концентрацията на антибиотика в мястото на инфекцията, необходима за ерадикация на микроорганизмите.
- Най-точният показател за преценка на антибиотичния *in vitro* ефект е минималната инхибираща концентрация (MIC).
- Антибиотичната наличност в мястото на инфекцията е резултат от специфичната фармакокинетика на различните антимикробни агенти.[5]

ЛЕЧЕНИЕ НА ППО В БОЛНИЧНА ОБСТАНОВКА ПРИ ДОКАЗАН ПРИЧИНИТЕЛ

Лечение на пневмококова пневмония

Средство на избор е Benzylpenicillin. В последните години се съобщават случаи на резистентност на пневмокока към пеницилини – 35-40%. При масивни пневмококови пневмонии дозировката на Benzylpenicillin, фл. 500.000 и 2.000.000 UI, се движи от 8 до 24.000.000 UI венозно капково на 4-6 приема, а при пневмококов менингит – до 40.000.000 UI/24h. При свръхчувствителност към пеницилиновите антибиотици се прилагат макролиди в средна доза 2.0 g дневно. При резистентни към пенецилини пневмококи се прилагат цефалоспоринови антибиотици от трета генерация – Ceftriaxone, 2.0-4.0 g, или Imipenem/Cilastatin, 2.0-4.0 g/24h парентерално.

Лечение на стафилококови пневмонии

1. Полусинтетични пеницилини: Methicillin, фл. 1000 mg, доза 4-12.0 g/24h i.m. или i.v., разпределена в 4-6 апликации (опасност от развитие на резистентност, нефротоксичност, миелотоксичност).

2. Oxacillin, канс. 250 mg, фл. 500 mg, 6-12.0 g/24h; Cloxacillin, Flucloxacillin 3.0 г/24h i.v.

3. Цефалоспорини от първа генерация – Cefalexin, канс. 250, 500 mg, geno-табл. 375, 750 mg, 4-6 g/24h, разпределени в 4 приема; Cefazolin, фл. 500, 1000 и 2000 mg, 3-6 g/24h, разпределени на 4 приема, i.m. или i.v.

4. Цефалоспорини от втора генерация – Cefamandol, фл. 1000, 2000 mg – доза 6-12 g/24h, разпределена на 4 апликации; Cefotaxim, фл. 1000 mg, 4-12 g/24h, разпределени на 6 или 8 часа; Cefaclor, еферв. табл. 250 и 500 mg, капс. 250, 500 mg, 1.5 g/24h, разпределени на 3 приема; Cefuroxime acetil, капс. 250, 500 mg, 1 g/24h перорално, разпределени на 12 h; Cefuroxime sodium, фл. 750 и 1500 mg, 3.0-6.0 g/24h, разпределени на 8 h, i.m или i.v.

5. Цефалоспорини трета генерация – Claforan, Ceftriaxone, фл. 1 и 2 g, 2-4 g/24h; Ceftazidime, фл. 500 и 1000 mg, 2-6 g/24h, разпределени на 2-3 апликации, i.m. и i.v.

6. Цефалоспорини четвърта генерация – Cefepime, фл. 500, 1000 и 2000 mg, 1-2.0 g/12h.

Антибиотици+бета-лактамни инхибитори

Amoxicillin/Clavulanic acid, капс. 375 и 625 mg, фл. 600 и 1200 mg, 3x1.2 g i.v. или 3x625 mg перорално, или Ampicillin/Sulbactam, фл.750, 1500 и 3000 mg, 6-8.0 g/24h., разпределени на 3 или 4 еднократни дози.

Асоциация/ Тип препоръки	**Амбулаторно лечение**	**Болнично лечение**
Северноамерикански препоръки		
ATS (основани на медицината на доказателствата)	Без сърдечни и белодробни заболявания. Без модифициращи фактори: макролид или Доксициклин. Наличие на сърдечни или белодробни заболявания ± модифициращи фактори: бета-лактам (Цефуроксим, висока доза Амоксицилин, Амоксицилин/ клавулонат) + (макролид или Доксициклин) или антипневмококов флуорохинолон.	Без сърдечни и белодробни заболявания. Без модифициращи фактори: Азитромицин, i.v., или Доксициклин + бета-лактам или антипнивмококов флуорохинолон. Наличие на сърдечни или белодробни заболявания ± модифициращи фактори: бета-лактам (Цефуроксим или Цефтриаксон, Ампицилин/ сулбактам, висока доза Ампицилин, i.v.) + (макролид или доксициклин, i.v./p.o.) или антипневмококов флуорохинолон, i.v.
IDSA (основани на медицината на доказателствата)	Макролид, Доксициклин или антипневмококов флуорохинолон. Алтернатива: бета-лактам – например Амоксицилин/клавулонат, Цефуроксим, но тези агенти не са активни срещу атипични патогени. При по-възрастни пациенти с придружаващи заболявания и състояния флуорохинолоните са предпочитани.	Цефалоспорини с широк спектър + макролид или бета-лактам/бета-лактамазен инхибитор + макролид или флуорохинолон.
Канадска асоциация по инфекциозни заболявания/ Канадска торакална асоциация (основани на медицина на доказателствата)	Без модифициращи фактори: макролид или Доксициклин. С модифициращи фактори и ХОББ, (скоро не са прилагани антибиотици или ГКС): макролид. Скорошно лечение с антибиотик или ГКС: подозирана *Haemophilus influenzae* Грам (-) инфекция: респираторен флуорохинолон или бета-лактам (Амоксицилин/клавулонат или второ поколение цефалоспорини) – макролид и цефалоспорин + макролид. Подозирана макроаспирационна пневмония (анаероби): бета-лактам (Амоксицилин/клавулонат) ± макролид или респираторен флуорохинолон + Клиндамицин или Метронидазол. Пациенти от приюти с подозирана *Streptococcus pneumoniae*, чревни Гр (-) патогени или *H. influenzae* инфекция: респираторен флуорохинолон или бета-лактам (Амоксицилин/клавулонат или второ поколение цефалоспорини) + макролид.	Пациенти от приюти с подозирана *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophil*a или *C. pneumoniae*: респираторен флуорохинолон или бета-лактам (цефалоспорин + макролид).

Асоциация/ Тип препоръки	**Амбулаторно лечение**	**Болнично лечение**
Европейски препоръки		
Британска торакална асоциация (основана на медицината на доказателствата (под въпрос е обосноваността на доказателствата))	Не тежко протичане: бета-лактам (Амоксицилин) или макролид (при пациенти с непоносимост към бета-лактами).	Не тежка инфекция с неклинични показания за хоспитализация: бета-лактам (Амоксицилин) или макролид. Не тежка инфекция: бета-лактам (Амоксицилин, р.о, или Ампицилин, или бензил-пеницилин, i.v.) + макролид (р.о. или i.v.) или антипневмококов флуорохинолон (Левофлоксацин, р.о. или i.v.)
Испанска асоциация по респираторни заболявания/ Испанска асоциация по химиотерапия (под въпрос е обосноваността на доказателствата)	Леко протичаща инфекция, типична клинична картина: бета-лактам (висока доза Амоксицилин) или ново поколение флуорохинолон или макролид (контролирано предписване поради поява на резистентност). Леко протичане, атипична клинична картина: макролид или флуорохинолон от ново поколение.	Бета-лактам (Амоксицилин/ клавулонат, Цефтриаксон, Цефотаксим, i.v.) ± (макролид или хинолон – Ципрофлоксацин р.о. или i.v.) или хинолон от ново поколение (р.о. или i.v.).
Германска асоциация по респираторни заболявнаия/ Асоциация по химиотерапия „Пол Ерлих“ (под въпрос е обосноваността на доказателствата)	По-млади пациенти (<65 г.) без придружаващи заболявания: бета-лактам (аминопеницилин/бета-лактамазен инхибитор, цефалоспорини), макролиди, антипневмококови флуорохинолони (Левофлоксацин); Доксициклин при определени случаи. По-възрастни пациенти и/или пациенти с придружаващи заболявания: бета-лактами (Аминопеницилин/бета-лактамазен инхибитор, цефалоспорини (Цефуроксим, Цефотаксим) или антипневмококов флуорохинолон (Левофлоксацин).	Тежки пневмонии при пациенти в напреднала възраст с придружаващи заболявания: бета-лактами (ацил-аминопеницилин/ бета-лактамазен инхибитор), цефалоспорини (Цефотаксим, Цефтриаксон) + (Макролид или антипневмококов флуорохинолон /Левофлоксацин/) или бета-лактам (Карбапенем) + макролид или флуорохинолон (Ципрофлоксацин) + Клиндамицин.
Френска асоциация по инфекциозни заболявания (под въпрос е обосноваността на доказателствата)	Амбулаторни пациенти с лека инфекция, без придружаващи заболявания: бета-лактам (висока доза Амоксицилин) или антипневмококов флуорохинолон (при непоносимост към бета-лактами). При пациенти под 40 г. с атипична клинична картина – макролид. Амбулаторни пациенти с придружаващи заболявания, липса на сериозен риск: класическа ППО: високи дози бета-лактам (Амоксицилин/клавулонат или Цефтриаксон, i.v.). Предполагаема атипична пневмония: висока доза бета-лактам/бета-лактамазен инхибитор + макролид или бета-лактам (Амоксицили) + Офлоксацин или бета-лактам (Цефтриаксон, i.v./p.o.) + макролид или ново поколение флуорохинолон. Подозирана аспирационна пневмония: висока доза бета-лактам/бета-лактамазен инхибитор (i.v.) или бета-лактам (Цефтриаксон, i.v./i.m.) + Метронидазол (i.v.).	Класическа ППО: високи дози бета-лактам (Амоксицилин/клавулонат или Цефтриаксон, i.v.).Предполагаема атипична пневмония: висока доза бета-лактам/бета-лактамазен инхибитор + макролид или бета-лактам (Амоксицилин) + Офлоксацин или бета-лактам (Цефтриаксон, i.v./ i.m.) + макролид или ново поколение флуорохинолон. Подозирана аспирационна пневмония: висока доза бета-лактам/бета-лактамазен инхибитор (i.v.) или бета-лактам (Цефтриаксон, i.v./i.m.) + Метронидазол (i.v.).

Табл. 1. Сравнителна характеристика на северноамериканските и европейските препоръки, които са използвани като ключови насоки за лечение на ППО.

Метицилин-резистентни стафилококи

Lincomicin, канс. 500 mg, през 6-8 h; амп. 600 mg, до 2.4 g/24h, разпределени на 6-8 h. Teicoplanin, фл. 400 mg, до 800 mg/24h.

Доказана Грам-отрицателна флора

1. Аминогликозиди: Gentamycin, амп. 80 mg, 5-7 mg/kg тегло/24h еднократно i.v., Tobramycin, амп. 40 и 80 mg, еднократна доза 1-1.5 mg/ kg тегло, през 8 или 12 часа; Amikacin, амп. 100, 250 и 500 mg в доза, съобразена с креатининовия клирънс, 7.5-15 mg/kg тегло/24h.

2. Уреидопеницилини срещу инфекция с *Pseudomonas* – Azlocillin 15-20 g/24h i.v., разпределени на 3-4 апликации; Piperacillin 6-24.0 g/24h i.v., разпределени на 4-6 апликации.

3. Флуорохинолони – Ofloxacin, табл. и канс. 200 mg, разтвор за i.v. инфузия 200 mg, 200 до 400 mg/12h; Pefloxacin, амп. 400 mg, 400 mg/12h; Ciprofloxacin, филм-табл. 250 и 500 mg, фл. 100 и 200 mg, 500-750 mg/12h перорално или 200 до 300 mg/12h i.v.; Moxifloxacin, филм-табл. 400 mg, 1 табл./12h; Levofloxacin, филм-табл. 250 и 500 mg, разтвор за i.v. инфузия 250 и 500 mg, по 250-500 mg 1-2 пъти дневно.

Лечение на анаеробни пневмонии

- При Грам-положителни инфекции – Benzylpenicillin, 4x10.000.000 IU i.v./24 h; Аугментин, 375-750 mg/8h.
- При Грам-отрицателни инфекции – Metronidazol, 3x500 mg., Clindamicin, 2.4 g/24h.

Карбапенеми – Meronem, фл. 500 и 1000 mg, по 500 mg/8h мускулно или 500-1000 mg/8h венозно; Tienam, фл. 500 mg, 500-1000 mg/6h.

- При легионелоза, хламидиаза и атипични ППО

Макролиди: Roxithromycin, филм-табл. 150 mg, 2x150 mg перорално, Klacid, табл. 250 и 500 mg, фл. 500 mg, 2x500 mg перорално и 500 mg/24h венозно; Rifampicin, канс. 300 mg, 3x300 mg/24h орално.

Лечение на небактериални (вирусни) пневмонии

Тетрациклини 2.0 g., Doxycycline, 2x100 mg, или макролиди, освен посочените по-горе: Azitromicin 500 mg/24h.

- При херпес зостер и цитомегаловирус - Acyclovir 5 mg/kg; табл. 200, 400, 800 mg.
- При *Pneumocystis carinii* – Trimetoprim, 20 mg/kg, Sulfamethoxazol,100 mg/kg на 2 апликации, Pentamidin, 4 mg/kg/w., Pirimetamin 1 mg/kg/w.

Изключително важно за правилното етиологично лечение на ППО е познаването на антибактериалното покритие на съответния антибиотик. Например, познавайки действието на макролидите и в частност на Кларитромицин, който е ефективен при:

- Грам (+): *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*;
- Грам (-): *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*;
- Атипични: *M. pneumoniae*, *Chl. Pneumoniae*, *L. pneumophila*;
- MAC комплекс;
- *Campylobacter spp.*;
- Анаероби – *Cl. Perfringens*, *Peptostreptococcus spp*;

могат да се постигнат отлични резултати при лечението.[3]

Комбинирана антибактериална терапия е необходима:

- за предотвратяване на развитието на резистентност при туберкулоза и лепра;
- за предотвратяване на масивна контаминация при големи операции;
- при инфекции, развили се в областта на импланти;
- за лечение на вътреболнични инфекции;
- за разширяване на противомикробния спектър при критични инфекции с неидентифициран причинител, като например аминозиди с пеницилин при септицемия;
- при гангрени, причинени от аеробни и анаеробни микроорганизми;
- за лекуване на смесени бактериални инфекции, например при чревна перфорация;
- за лечение на инфекции при имунокомпрометирани пациенти;
- за получаване на синергичен ефект (напр. Сулфаметоксазол/Триметоприм при пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*).

Микроорганизъм	Предпочитан антимикробен агент	Алтернативен антимикробен агент
Streptococcus pneumoniae Penicillin-чувствителни[a] Penicillin-резистентни[d]	Пеницилин G, Амоксицилин Антимикробни агенти, базирани на ин витро чувствителни тестове, включващи Цефотаксим и Цефтриаксон; Флуорохинолони[c]; Респираторни флуорохинолони; Ванкомицин	Макролиди[b] Цефалоспорини (Цефазолин, Цефуроксим, Цефотаксим, Цефтриаксон или Цефепим); перорални цефалоспорини (Цефпрозил, или Цефуроксим); Имипенем или Меропенем; Клиндамицин; Флуорохинолони[c]; Доксициклин; Ампицилин ± Сулбактам или Пиперацилин ± Тазобактам
Haemophila influenzae	Цефалоспорини II, III; Доксициклин; бета-лактам/бета-лактамазен инхибитор; Азитромицин; TMP-SMZ	Кларитромицин Флуорохинолони[c]
Moraxella catarrhalis	Цефалоспорини II, III; Макролиди; TMP-SMZ; Бета-лактам/бета-лактамазен инхибитор	Флуорохинолони[c]
Анаероби	Бета-лактам/ бета-лактамазен инхибитор; Клиндамицин	Имипенем
Staphylococcal aureus[c] Methicillin-чувствителни Methicillin-резистентни	Нафцилин/Оксацилин ± Рифампин или Гентамицин[e] Ванкомицин ± Рифампин или Гентамицин	Цефазолин или Цефуроксим; Ванкомицин; Клиндамицин; TMP-SMZ Линезолид
Enterobacteriaceae[f]	Цефалоспорини (трета генерация) ± аминогликозид; Карбапенем	Азтреонам; бета-лактам/бета-лактамазен инхибитор; флуорохинолони[c]
Pseudomonas aeruginosa[e]	Аминогликозид ± антипсевдомонадни бета-лактами; Тикарцилин, Пиперацилин, Мезлоцилин, Цефтазидим, Цефепим Азтреонам или Карбапенем	аминогликозид + Ципрофлоксацин; Ципрофлоксацин + антипсевдомонадни бета-лактами
Legionella	Макролиди[b] ± Рифампин; флуорохинолони[c] (вкл. Ципрофлоксацин)	Доксициклин ± Рифампин
Mycoplasma pneumoniae	Макролиди[b] Доксициклин;	Флуорохинолони[c]
Chlamydia pneumoniae	Макролиди[b] Доксициклин;	Флуорохинолони[c]
Chlamydia psittaci	Доксициклин	Еритромицин; Хлорамфеникол
Nocardia	TMP-SMZ; Сулфонамид ± Миноциклин или Амикацин	Имипенем ± Амикацин; Доксициклин или Миноциклин
Coxiella burnetti (Q-мрежа)	Тетрациклин	Хлорамфеникол
Influenza virus	Амантадин или Римантадин (Грипен вирус тип А); Занамавир или Оселтамивир (Грипен вирус тип А или В)	
Hantavirus	Поддържащи грижи	

Табл. 3. Етиологично-свързана антибактериална терапия на ППО

ЛЕГЕНДА: TMP-SMZ - Триметоприм-Сулфаметоксазол; **a** - MIC <2 g/ml; **b** - Еритромицин, Кларитромицин, Азитромицин или Диритромицин; *Streptococcus pneumoniae*, особено изменени, с намалена чувствителност към пеницилин, трябва да се верифицира ин витро чувствителност; **c** - Левофлоксацин, Гатифлоксацин, Моксифлоксацин, Тровафлоксацин или друг флуорохинолон с повишена активност срещу *Streptococcus* pneumoniae; Ципрофлоксацин **e** подходящ за *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae*, флуорохинолон-чувствителни *S. Aureus* и повечето Gr (-) бактерии; Ципрофлоксацин може би не е толкова ефективен, колкото останалите хинолони, срещу *S. Pneumoniae*; **d** - MIC ¥2 g/ml; **e** - Ин витро чувствителните тестове са препоръчителни за оптимално лечение срещу *Enterobacter species*, предпочитаните антибиотици са флуорохинолони и карбапенеми; f - Коли форми: *Esherihia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* и *Enterobacter*.

ЛЕЧЕНИЕ НА ПРИДОБИТИ ПНЕВМОНИИ В ОБЩНОСТТА

Ретроспективно проучване на 188 627 болни с ППО, лекувани в болница

- Двойна терапия (бета-лактам или цефалоспорин + макролид) спрямо монотерапия (бета-лактам или цефалоспорин)
- При пациентите на двойна терапия се е наблюдавала (по-изразено сред по-тежко болните):
  – по-ниска смъртност спрямо групата на монотерапия (за възрастта <65 г.);
  – по-кратък болничен престой;
  – по-ниски преки разходи.
- С най-добри резултати – комбинацията ceftriaxone + макролид.

Комбинирането на макролиден препарат с бета-лактам или флуорохинолон показва следните резултати при лечението на ППО:

- клиничен успех – 85% срещу 87%;
- бактериална ерадикация – 88% срещу 89%;
- прекъснали лечението – 3% срещу 12% (p=0.005);
- тежест на странични събития – ГИТ – 1.16 срещу 1.58 (p=0.016).

Това би довело до извода, че Кларитромицин има еквивалентна клинична и бактериологична ефикасност, но е със значително по-добра поносимост.

Лечение на вътреболнични пневмонии

При тях най-често се изолира грамотрицателна флора – псевдомонас, клебсиела, протеус, серация, както и анаеробни микроорганизми – бактероидес фрагилис, поради което лечението трябва да бъде комбинирано, тъй като много често се касае за смесена бактериална флора.

1. цефалоспорини III генерация + аминогликозиди;
2. цефалоспорини III генерация + уреидопеницилини;
3. цефалоспорини III генерация + флуорохинолони;
4. цефалоспорини IV генерация + Cefepime, 2.0 g./24 h;
5. Imipenem/Cilastatin – Meropenem, 2.0 g/24h.

АНТИБИОТИЧНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Нарастващата употреба на антибиотици е основният фактор за увеличаване на резистентните бактериални щамове. Проблемът е особено актуален в централна и южна Европа, където прилагането им достига „застрашаващи размери".

Грам-позитивните бактериални причинители, особено *S. Pneumoniae*, показват тенденция към стабилизиране по отношение на антимикробната резистентност, докато при грам-негативните бактерии този проблем продължава да нараства. Най-опасни са придобитите в общността метицилин-резистентни щамове на *S. aureus (methicillin-resistant S.aureus, MRSA), Acinetobacter* и *P. aeruginosa*.

В антибиотичната терапия през последните месеци се наблюдава ренесанс на Колистин като средство срещу панрезистентни грам-негативни бактерии. Линезолид продължава да поддържа добра активност срещу повечето грам-позитивни причинители. Неговият антимикробен медикамент Tigecycline демонстрира добра ефективност срещу някои от резистентните щамове.

Разпространение на ванкомицин-резистентни ентерококи

Проучвания в различни европейски държави показват клонално болнично разпространение на мултирезистентен vanA-позитивен *Enterococcus faecium*, особено в отделенията за интензивни грижи и в хематологичните клиники.

Проучване на Boldrin и сътр., проведено в Италия, демонстрира, че 92% от всички изолирани ванкомицин-резистентни ентерококи (VRE) са vanA-позитивни *E. faecium*, като единственият антибиотик, показал активност срещу тези щамове, е бил Линезолид.

Метицилин-резистентните щамове на *S. aureus* – една загубена битка в Северна Европа

През последните 20 години има нарастване на случаите на инфекции с придобити в общността метицилин-резистентни щамове на *S. aureus* (MRSA). В Дания, например, за периода 1999-2003 г. техният брой се е увеличил 4.3 пъти. 10% от изолираните щамове MRSA в холандските болници носят локуси pvl. Нарастването на вътреболничното разпространение на генотипове pvl-MRSA може да доведе до повишаване на честотата на нозокомиалните инфекции с MRSA, които да се превърнат в сериозен проблем на общественото здравеопазване в Северна Европа, заключиха делегатите на конгреса в Копенхаген.

Повече от 90% от CA-MRSA са ципрофлоксацин-чувствителни, но проучвания показват, че към флуорираните 4-хинолони (флуорохинолони) бързо се развива резистентност. Все още няма достатъчно проучвания към хинолони трета генерация (моксифлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин).

Антибиотик на първи избор при инфекция с CA-MRSA е Ванкомицин, като TMP-SMX, Даптомицин, Линезолид и Гвинупрустин-далфопристин могат да бъдат алтернативни средства. Сред тях най-ниска цена има TMP-SMX, поради което може да е подходящ при пациенти след парентерален курс с Ванкомицин, които имат нужда от перорална терапия след изписването им от болница.

Пациенти, живеещи в общности с предполагаема висока честота на стафилококова пневмония, трябва да получават защита срещу MRSA, съобразена с резултата от посявката.

Типичните инфекции, предизвикани от MRSA, са фурункулоза и некротизираща пневмония, която често се суперпонира върху предхождащата гripна инфекция. Симптомите на пневмония включват висок фебрилитет, тахикардия, инфилтрати, хемоптиза и шок.

Все още няма точна схема за лечение на инфекциите, предизвикани от MRSA. Повечето щамове са чувствителни към тетрациклини, TMP-SMX и Клиндамицин, както и към Ванкомицин и Линазолид. Преобладаваща част от случаите с пневмония са фатални, независимо от агресивната терапия.[2]

КНИГОПИС

1. Златев, А. А. Отвъд хоризонта. Abbott, 2004.
2. Минчев, П. М. Отвъд хоризонта. Abbott, 2004.
3. Максимов, В. Н. Вътрешна медицина, 2004.
4. Минчев, П. М. Медицината днес.
5. Димитрова, К. Особености в приложението на антибиотици в Европа. 2005, бр. 4.

МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ

Доц. Владимир Христов
д-р Здравко Каменов
Клиника по ендокринология, МБАЛ „Александровска“,
Медицински университет, София

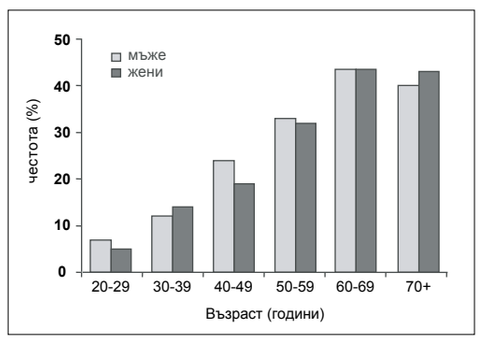
ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И ЗНАЧИМОСТ

През втората половина на XX век в една от най-динамично развиващите се страни – САЩ, се осъществи безпрецедентна промяна. За първи път в човешката история бяха повлияни за кратък период от време хранителните навици на цяла една нация. Новите храни се характеризираха с високо съдържание на въглехидрати и мазнини, много ниска цена и широка достъпност в супермаркетите и заведенията за бързо хранене. Агресивната им реклама и лавинообразното им разпространение в съчетание с технологичния бум и последвалата го повсеместната хипокинезия доведоха до калориен дисбаланс на поне две поколения американци. Днес – половин век след тази алиментарна революция, само 40% от жителите на САЩ имат нормален индекс на телесната маса (body mass index, BMI). Очаква се този процент да намалява, тъй като понастоящем в репродуктивния цикъл се включва следващата генерация от деца и юноши с повишен BMI, които са били съпровождани от наднорменото си тегло и затлъстяване по-дълго от своите предшественици.[1] Днес 47 милиона американци (23% от населението) имат разгърнат метаболитен синдром (МС), чиято най-честа фенотипна изява е абдоминалният обезитет.[2] От тях 10-15 млн. са със захарен диабет тип 2.[3] С възрастта честотата на МС се увеличава (фиг. 1).[4] Сред подрастващите с наднормен BMI 30% вече имат МС.[5] Разходите, свързани със затлъстяването, възлизат на 2-7% от всички разходи за здравеопазването. За 2001 г. сумата на директните и индиректните разходи в САЩ е била 123 милиарда долара.[6]

Европа не изостава в разгръщането на обезната пандемия. За Англия преизчисленията разходи през 2003 г. са възлизали на 3 млрд лири.[7] Едно от първите неща, които България усвои на път към Европа, беше западният начин на хранене и хипокинезия, които ни позволиха да достигнем водещите страни по честота на затлъстяването и МС.

Медицинската литература през последните години изобилства с епидемиологични данни за разпространението на хипертонията, предиабетните състояния и захарния диабет, дислипидемиите и др. елементи на МС, които очертават планетарното значение на проблема, но обемът на това изложение не позволява да бъдат представени. Най-обща представа за коморбидните състояния при МС дава табл. 1.

Още Хипократ, 410 години преди Новата ера, пише, че внезапната смърт е почеста при тези, които са природно дебели, отколкото при слабите. През 1947 г. J. Vague обръща внимание на андроидното затлъстяване като обезен фенотип, свързан с метаболитни нарушения, асоциирани с диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания.[8] През 1988 г. д-р Gerald Reaven описа синдромът X: инсулинова резистентност (ИР), хипергликемия, хипертония, ниски нива на холестерола в състава на липопротеините с висока плътност (HDL) и високи нива на триглицеридите (TG).[9]



Фиг. 1. Възрастово разпределение на метаболитния синдром (n=8814).

ПАТОГЕНЕЗА

В еволюционен аспект появата на мастната тъкан е приспособителен механизъм за увеличаване на преживяемостта. Необходимо е било да има специализирани клетки, които да могат да складират енергията (под формата на триглицериди), когато тя е в излишък, и да я отдават, когато е в недостиг – при гладуване. Нещо повече – мастната тъкан предпазва останалите тъкани (lean body mass) от неблагоприятния ефект на липидната инфилтрация. Тези тъкани нормално нямат капацитет да бъдат мастни депа и при интрацелуларно отлагане на мазнини в тях се развива патологичен процес с ускоряване на апоптозата. Така например в бета-клетките на панкреаса по липотоксичната верига: натрупване на церамиди — активиране на индуцируемата синтетаза на азотен окис (iNOS) — свръхпродукция на свободни радикали – азотен окис и пероксинитрит, се стига до ускорена клетъчна смърт.[10] С магнитно-резонансна спектроскопия е установено повишено натрупване на триглицериди в сърцето при индивиди със затлъстяване, последвано от намаляване на контрактилитета.[11] Добре познати са и промените при чернодробна стеатоза.

Храненето на съвременния човек се характеризира с непрекъснат и повишен внос на енергия без периоди на енергиен дефицит. Мастната тъкан увеличава капацитета си с хиперплазия и хипертрофия, но, освен като протекция на останалите тъкани от „метаболитна травма“, този процес на разрастване на мастните депа включва други, вече патологични механизми.

В патогенезата на МС основно място заема ИР. След свързването на инсулина с неговите клетъчни рецептори се осъществява каскаден процес от няколко реакции на ензимно активиране с краен резултат биологичния ефект на хормона за конкретната клетка – най-често усвояване на глюкозата от кръвта, стимулиране на растежа, промяна в чернодробната глюкозна продукция, липогенеза и др. Различни генетично детерминирани пострецепторни дефекти могат да направят хормоналния стимул неефективен. Така например напречно-набраздените мускули, които са най-големият глюкозен консуматор, не екстрахират достатъчно глюкоза от кръвта, а черният дроб започва да произвежда по-голямо количество глюкоза, която постъпва в кръвообращението. Увеличената продукция и намаленото потребление създават тенденция към хипергликемия, на която бета-клетките в панкреаса реагират с повишаване на инсулиновата секреция. В резултат на хиперинсулинемията се нормализира нивото на гликемията, но цената е повишаване на телесната маса с преобладаване на увеличението в мастните депа в абдомена. Тази висцерална мастна тъкан има по-различна структура и биохимия от субкутанната, съсредоточена глутео-феморално и подкожно на корема. Големите (хипертрофирали) висцерални адипоцити са чувствителни на адренергичните стимули и отделят лесно свободни мастни киселини. Те повишават инсулиновата резистентност както в черния

Релативен риск	Състояния, свързани с метаболитните промени	Състояния, свързани с повишеното тегло
Силно повишен >3	Захарен диабет тип 2, артериална хипертония, неалкохолен стеатозен хепатит, болест на жлъчния мехур, дислипидемия, инсулинова резистентност	Сънна апнея, социална изолация и депресия, дневна сънливост и умора
Умерено повишен 2-3	ИБС, инсулт, подагра/ хиперурикемия	Остеоартроза, дихателни заболявания, херния, психологични проблеми
Леко повишен 1-2	Карциноми (гърда, ендометриум, колон и др.), синдром на поликистозните яйчници, репродуктивни аномалии и субфертилитет, катаракта, кожни усложнения	Варикозни вени, мускуло-скелетни проблеми, гръбни болки, стрес инконтиненция, едем/целулит

Табл. 1. Релативен риск за развитие на коморбидни състояния при метаболитен синдром.

дроб, така и в мускулите, с което задълбочават ИР с последващи още по-високи потребности от инсулин. Докато панкреасът е в състояние да отговаря на изискванията, кръвната захар остава в норма на базата на хиперинсулинизиране. При изчерпване на функционалния капацитет на бета-клетките (също генетично-детерминиран) настъпва първоначално постпрандиална хипергликемия, която може да се установи само с оралния глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) и се нарича нарушен глюкозен или въглехидратен толеранс НВТ/НГТ (IGT). Едва по-късно се стига до нарушена гликемия на гладно – НГГ (IFG). IGT (2 часа след обременяване 7.8 – 11.0 mmol/L) и IFG (5.6 – 6.9 mmol/L) са **предиабетни състояния** (табл. 2).

Когато кръвната захар на гладно системно е ¥7 mmol/L или на втория час от ОГТТ е ¥11.1 mmol/L, се поставя диагнозата захарен диабет. След това, ако няма адекватно лечение до нормализиране на гликемията, започва развитието на микросъдовите диабетни усложнения в ретината, нефроните и нервите. За съжаление макросъдовите увреди започват още на етапа на предиабетните състояния, когато се акцелерират атеросклеротичните промени и артериалната хипертония. Атеросклеротичният процес при МС се ускорява на всички звена от досега проследената патогенетична верига: инсулинова резистентност – хиперинсулинемия – висцерално затлъстяване - дисгликемия.

Хиперинсулинемията има атерогенен ефект като предизвиква от една страна дислипидемия – предпоставка за отлагане на атероматозна субстанция, а от друга пролиферация на гладкомускулните клетки в съдовата стена, водеща до по-лесно образуване на плаки, съдов ригидитет и хипертония, както и стеснение на съдовия лумен, коронарна, мозъчна и периферна исхемия и инциденти. Типични са намалените нива на липопротеините с висока плътност (HDL) и високите триглицериди (TG). ИР намалява афинитета на LDL-рецепторите, с което се забавя клирънса и се повишават нивата на LDL. Характерна за дислипидемията при МС и захарен диабет е промяната във фенотипа на ниско-плътните липопротеини (LDL) в насока на малки и плътни частици с високи концентрации на apoB, които са лесно податливи на окисление. Окислените LDL-частици са особено атерогенни, по-жадно се поглъщат от субендотелните макрофаги, които се превръщат в пенести клетки и индуцират по-нататък атерогенните промени.[12] В едно проучване при недиабетици се оказва, че преобладаването на малките плътни LDL-частици увеличава риска от миокарден инфаркт 3 пъти, независимо от нивата на HDL и TG.[13] По този начин дори и нормалните нива на LDL имат по-висок атерогенен потенциал в условията на МС.

В края на миналия век бе доказано, че в патогенезата на атеросклерозата много активно участва ниско-степенен генерализиран възпалителен процес, който може да бъде обективизиран например с маркер като високо-чувствителния С-реактивен протеин (hsCRP) - около горната граница на нормата. В него могат да участват микроорганизми, но, тъй като те не винаги се доказват в съдовата стена, се счита, че други фактори поддържат инфламаторния статус. С откриването на множество хормони (лептин, адипонектин, резистин и др.), цитокини и възпалителни медиатори (тумор-некротизиращ фактор-алфа, интерлевкин 6, невропептид Y и др.), вазоактивни фактори (всички компоненти на тъканната ренин-ангиотензин-алдостеронова система), секретирани от мастната тъкан, тя излезе от рубриката „инертно калорийно депо“ и навлезе в сферата на ендокринологичния и кардиологичния интерес. По-големият обем висцерална мастна тъкан секретира повече проинфламаторни фактори, индуциращи промени в ендотела, адхезионните молекули, формените елементи в кръвта и др., инициращи ранните атеросклеротични фази.

	На гладно (mmol/L)	ОГТТ (2 ч.) (mmol/L)
Норма	<5.6	<7.8
Нарушена гликемия на гладно (IFG)	5.6–6.9	
Нарушен въглехидратен/глюкозен толеранс (IGT)		7.8–11.0
Захарен диабет	¥7.0	¥11.1

Табл. 2. Критерии за оценка на въглехидратната обмяна според стойностите на гликемията.

Адипоцитните хормони активират централно симпатикусовата нервна система, водеща до разграждане на мастните депа, но и до повишаване на артериалното налягане с последваща левокамерна хипертрофия, ремоделиране на миокарда, съдовата стена и риск от исхемична болест на сърцето. МС се характеризира с протромбогенно състояние (повишени нива на фибриногена, фактора на von Willebrand, фактор VII, PAI-1, вискозитета), което допълнително увеличава вероятността от фатален съдов инцидент.

Усложненията на МС могат да се развият за по-малко от 15 години.[14,15] Описаните патогенетични вериги са само фрагмент от метаболитно-съдовите неблагополучия при разгърнат МС. Счита се, че ИР и хиперинсулинемията са ключовите елементи и първопричини за развитието на синдрома.

Макар и с много близка патогенетична характеристика, захарният диабет тип 2 (ЗД2) и МС не са задължително свързани. Има много хора с разгърнат МС, но без ЗД2, както и такива със ЗД2, но без МС. Неотдавна бяха публикувани данните от едно проучване при 9 677 жени над 65 г., включени в периода 1986-1988 в студия за остеопоротични фрактури. Когато са били анализирани участничките със ЗД2, се установява, че при тези от тях, при които е имало и МС, рискът от сърдечно-съдова смърт е повишен 2-3 пъти.[15]

ДИАГНОЗА

Тъй като инсулиновата резистентност е ядрото на МС, възниква резонният въпрос за методите, с които тя може да бъде обективизирана. Наличието на acantosis nigricans е много информативен, но рядко срещан клиничен признак. Днес има достатъчно методи, с които може да бъде измерена инсулиновата чувствителност, респективно реципрочната й инсулинова резистентност. Някои от тях ще спомена от дидактични съображения:

I. МОДЕЛИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ

1. **HOMA (Homeostasis Model Assessment)** – измерва базалната инсулинова резистентност като функция на кръвната захар и инсулинемията на гладно по формулата ИР = инсулин х глюкоза / 22.5. Поради лесното си изпълнение се използва широко. Резултатите от инсулиновата резистентност, определена по този метод, корелират добре с изчисленията от еугликемичната клампа.

2. QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) показва инсулиновата чувствителност и е производен на HOMA, като се работи с реципрочната стойност на логаритмично преобразуваните нива на гликемията и инсулинемията.

3. CIGMA (Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment) е математичен модел, който определя глюкозния и инсулиновия отговор към една ниско дозирана глюкозна инфузия.

4. Минимални модели – в хода на венозния глюкозо-толерансен тест се анализират стойностите както на глюкозата, така и на инсулина. Пример е **FSIGTT (Frequently sampled intravenous glucose tolerance test)**, при който обикновено се вземат 25 кръвни проби за определяне на инсулина и глюкозата в продължение на 3-часов период.

II. КЛАМП-ТЕХНИКИ

1. Хиперинсулинемична еугликемична кламп техника - „златен стандарт“ за измерване на инсулиновата резистентност при най-различни условия. Методът се състои в създаване на висока физиологична плазмена инсулинова концентрация чрез въвеждане на екзогенен инсулин и поддържане на еугликемично ниво на кръвната захар чрез приложение на глюкоза.

2. Хипергликемична кламп-техника - глюкозата се инфузира с различна скорост за достигане и поддържане на предварително зададена гликемия - например 12 mmol/L. Използва се преди всичко за определяне на бета-клетъчната функция, но някои групи я прилагат за определяне и на инсулиновата резистентност.

III. ТЕСТОВЕ ЗА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ КЪМ ИНСУЛИНОВА ИНФУЗИЯ

1. Тест за инсулинова чувствителност - метод за достигане на подобни на кламптехниката резултати, без интензивно събиране на проби. Тестът се базира на способността на инсулиновата инфузия с фиксирана скорост да утилизира предварително зададено количество глюкоза.

2. Кратък инсулинотолерантен тест - лесен тест, чрез който се получава оценка на инсулиновата резистентност въз основа на скоростта на понижение на глюкозата след и.в. болус на бързодействащ инсулин и последващо събиране на кръвни проби за определяне на инсулин и глюкоза на интервал от 2 минути в продължение на 15 мин.

В практиката най-широко приложение намират HOMA и ОГТТ с определяне и на инсулиновите нива. Но дори и тези несложни методики се оказват невинаги пригодни в условията на рутинната амбулаторна дейност. Затова в съвременните определения на МС се включват максимално достъпни за регистрация фенотипни и експресни лабораторни показатели, чиято информативна стойност по отношение на основните му компоненти („смъртоносния квартет“) е доказана в големи популационни проучвания.

Днес диагнозата на МС се поставя въз основа на публикуваното през 2005 г. ново определение на Международната диабетна федерация (IDF), което се очаква да бъде световно възприето.[17] В него като задължителен критерий фигурира обиколката на талията - над 94 см при мъжете и над 80 см при жените. Освен това вече има и расови норми, които касаят предимно жълтата раса. Към този показател следва да се добавят поне два от критериите, представени в табл. 3.

В сравнение с предшестващите дефиниции на МС (виж по-долу) в това определение правят впечатление две съществени промени. Намалени са критичните обиколки на талията и при двата пола. Това беше наложено от редица мегастудии, в които се установи, че и диапазонът 94-102 см за мъжете и 80-88 см за жените вече носи рисковете на висцералния обезитет. Още преди четвърт век N. Ruderman обърна внимание на рисковата категория „Метаболитно обезен, но с нормално тегло индивид“ (metabolically obese, normal weight (MONW) individual) - Ruderman's syndrome.[18]

В редица случаи дори и при нормално тегло на базата на преразпределение на мастната тъкан в „хипертриглицеридемичната талия“ се реализира рисковият профил на МС. Освен в този случай, индексът на телесна маса ИТМ (MBI) има по-малка информативна стойност при много високи или ниски или мускулести индивиди. Това е един от мотивите BMI да не намери място в съвременните дефиниции на МС, макар да е най-популярният метод за оценка на промените в телесното тегло (табл. 4).

Втората съществена корекция е понижаването на горната граница на нормата за плазмената глюкоза на гладно до 5.6 mmol/L. През последните години сме свидетели на една тенденция към намаление на считаните за нормални или оптимални нива на редица показатели, както и на целите при дадено лечение – на артериалната хипертония, липидните нарушения, захарния диабет и др. Тези промени са аргументирани с резултатите от неоспорими проучвания и техните мета-анализи за значението на ерадикацията или оптималния и агресивен контрол на рисковите и патогенетичните фактори на МС за увеличаване на продължителността и подобряване на качеството на живота.

МЕТАБОЛИТНИЯТ СИНДРОМ – МИТ ИЛИ РЕАЛНОСТ?

Както вече стана дума, днес са известни много повече независими и сериозни рискови фактори за съдова болест, които не намират място в приетото от IDF определение, но на които редица известни изследователи отдават голямо значение и включват в своите

Триглицериди*	>1.7 mmol/L
Високоплътностен холестерол (HDL)*	мъже <1.0 mmol/L жени <1.3 mmol/L
Хипертония*	¥130/ ¥85 mm Hg
Нарушена гликемия на гладно**	¥5.6 mmol/L

Табл. 3. Допълнителни критерии за диагнозата метаболитен синдром.

* провеждано лечение; ** нарушена гликемия на гладно (НГГ) или установен вече ЗД2. Препоръчва се ОГТТ, но не е задължителен за диагнозата на МС.

варианти на рискови констелации. Затова МС носи и редица други имена: синдром на инсулиновата резистентност, дисметаболитен, смъртоносен квартет, хипертриглицеридемична талия, кардиометаболитен синдром и др.

Тази хетерогенност в номенклатурата може да се свърже с предпочитанията и стремежа към оригиналност на различните автори. Но освен това тя издава и известна неоднозначност на понятието в методологичен аспект, която стана причина за полемика в научните среди на най-високо ниво през последните няколко месеца. Дискусията се разгоря около появата на определението на IDF и, макар да касае предишните дефиниции на МС, на практика е фокусирана и върху новото, тъй като то се отличава повече количествено, отколкото качествено от тях. Тези вече по-стари определения имат широко разпространение както в научната литература, така и в практиката и поради инерционните фактори, съществуващи в медицината, ще се цитират все още.

Според определението на Световната здравна организация (WHO) за диагнозата МС е необходимо да е налице ЗД или нарушена гликемия на гладно (НГГ) или нарушен глюкозен толеранс (НГТ) или обективизирана ИР (например с клампт-техника). Към това състояние следва да са добавени поне 2 от следните нарушения: абдоминален обезитет - отношение талия/ханш за мъже >0.9 и за жени >0.85; повишени нива на триглицеридите >1.7 mmol/L или понижени нива на HDL за мъже <0.9 mmol/L и за жени <1.0 mmol/L; артериална хипертония >140/>90 mmHg; албуминурия >20 mcg/min или албумин/креатинин >30 mg/g.[19]

Друго общоприето и по-често използвано определение е това от Третия доклад на National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III - ATP III). То дефинира МС при наличието на поне 3 от следните 5 компонента: абдоминален обезитет - обиколка на талията за мъже >102 см и за жени >88 см; повишени нива на триглицеридите >1.7 mmol/L; понижени нова на HDL за мъже <1.0 mmol/L и за жени <1.3 mmol/L; артериална хипертония >130/>85 mmHg; хипергликемия на гладно >6.1 mmol/L.[20]

Двете определения по същество са много близки, но имат и редица различия. Математически погледнато, определението на WHO „1 плюс 2 от 4“ има 11 комбинации, характеризиращи различни рискови профили и клинични фенотипи, докато това на NCEP-ATP III – „3 от 5“, дава 16 комбинации. Дали тези констелации са еднозначни по отношение на дефинирания от тях риск? Възникват и редица други въпроси и в началото на август 2005 г. Американската диабетна асоциация (ADA) и Европейската асоциация за изследване на диабета (EASD) излязоха със съвместна статия, озаглавена „Метаболитният синдром – време за критична преоценка“, паралелно публикувана съответно в техните списания Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism и Diabetologia.[21] В нея се указват редица слабости на използваните определения на МС: 1) Те включват група от рискови фактори (РФ), но до момента няма публикуван анализ, който да мотивира защо точно тези рискови фактори. 2) Тези РФ имат различна роля и тежест – например наличието на ЗД увеличава риска от коронарна болест 5 пъти, от ССЗ – 3.6 пъти и общата смъртност – 2.1 пъти, докато наличието на МС – съответно 3.5, 2.7 и 1.5 пъти. От този и други анализи се оказва, че наличието на МС крие по-малък риск от наличието например само на диабет, т.е. „цялото“ не е по-голямо от сбора на съставните си части. 3) Не са включени други сериозни РФ като фамилност, хипокинезия, възпалителни показатели, възраст, пол, тютюнопушене, LDL и др. 4) Не се отчита степента на изява на отделните РФ – няма количествена оценка на риска (както например в алгоритъма Framingham). 5) Няма проучване, сравняващо ефекта на заместване на някой от включените показатели с друг - невключен. 6) Не се отчитат расови особености – напр. разликите в средната обиколка на талията за жълта и кавказка раса. 7) Лечението на МС е концептуално сходно с лечението на съставните му елементи.

<18.5	поднормено тегло
18.5-24.9	нормално тегло
25-29.9	наднормено тегло
30-34.9	затлъстяване I степен
35-39.9	затлъстяване II степен
¥40*	затлъстяване III степен

Табл. 4. Класификация на Световната здравна организация за телесното тегло.

* В някои хирургични класификации BMI 40-50 се нарича морбиден обезитет, а BMI >50 - суперобезитет.

BMI се изчислява по формулата тегло (кг)/ръст (м)^2 и се представя в кг/м^2.

Резонен е въпросът „Коя дефиниция е по-добра по отношение на предиктивната си мощ за МС?“ За съжаление до сега има само 3 сравнителни студии - две в полза на NCEP-ATP III и една в полза на WHO.[22]

И така, трябва ли да говорим за „синдром“ или да диагностицираме и лекуваме всяко нарушение отделно? Не е ли МС една подвеждаща диагноза?[23] Мит ли е метаболитният синдром?[24]

Един опит за излизане от деликатната ситуация е новото определение на IDF. През ноември 2005 г. двама от най-авторитетните диабетолози в света - Paul Zimmet и George Alberti, разпространиха отговор на тези статии.[25] Те акцентират върху необходимостта от такова определение, чиито критерии да могат да бъдат изследвани лесно в условията на обичайната практика. Отговорът им не удовлетворява авторите на критичните статии, които смятат, че не е достатъчно аргументиран и не изяснява повдигнатите въпроси.[26]

След всичко казано, защо продължаваме да работим с тези дефиниции на МС? Отговорите могат да бъдат: тъй като няма по-добри определения, а тези са ясни и вече се знаят. Целта им е наличието на някои от тези леснодостъпни за регистрация РФ да индуцира търсенето и на други РФ, последвано от комплексна профилактика и лечение.

Тази дискусия е интересна не само от дидактична гледна точка. През ноември 2005 г. беше публикувано едно австралийско проучване при 4060 души над 18 г. То показа, че използването на новата дефиниция на IDF идентифицира 15-20% повече хора с МС в сравнение с определението на ATP III. С напредването на възрастта разликата става по-голяма.[27] Освен с необходимостта от по-широкомащабна медицинска дейност за обхващането на една нараснала таргетна популация, новото определение предполага и значително по-голямо потребление на медикаменти.

Промяната в дефиницията обаче няма да промени виждането, че след като рисковите фактори съществуват обективно и реализират своя патогенетичен ефект като взаимно се потенцират, то независимо в каква комбинация и с какво име се дефинират, те трябва бъдат включени в профилактичния спектър на всеки медицински специалист.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Метаболитният синдром (МС) има комплексна патогенеза и неговата профилактика и лечение също трябва да бъдат комплексни. Както всички други терапевтични схеми, то включва немедикаментозни и медикаментозни похвати.

Немедикаментозните методи имат водеща роля като необходимост във времето и стабилност на ефекта, ако бъдат адекватно приложени. Те включват промените в стила на живот и по-специално диетата и физическата активност.

Съществуват различни диетични режими (табл. 5).

Днес гладът, както и много нискокалоричната диета се отхвърлят от преобладаващото мнозинство специалисти. Освен сериозните здравни рискове, които крият (гладна кетоза, електролитни нарушения, менструални и други ендокринни нарушения, дефицити на витамини, минерали, микроелементи и др.), те не водят до траен ефект. Рязката загуба на тегло е стресова ситуация за организма с последваща контра-регулаторна реакция в насока съхранение на намаляващата телесна маса, която като правило възстановява или „свръхвъзстановява“ килограмите. Приложението на нискокалоричната диета е ограничено и следва да се прави под контрола на специалист. Понастоящем приоритет в диетолечението на затлъстяването имат нормокалоричните режими, при които се намалява досегашният дневен енергиен внос с 500 до 1000 kcal. В такива условия

Диета	Калораж (kcal/d)
Глад	<200
Много нискокалорична диета	<800
Нискокалорична диета	800-1200
Нормокалорична диета	>1200 (500-1000)

Табл. 5. Видове диети.

редукцията на теглото е плавна – с 2-4 кг месечно, което се понася по-леко, не крие значими здравни рискове и, ако се превърне в стил на хранене, има траен ефект. Менюто се изгражда индивидуално, като се съблюдават някои основни принципи:

- белтъци: 0.8-1.5 г/кг, но не повече от 100 г;
- въглехидрати: 50 г/д;
- мазнини: 30% от енергийния внос, като от тях:
  - > 90% полиненаситени,
  - < 10% наситени;
- вода > 1 л/д;
- микроелементи, витамини и др. в достатъчни количества.

При недостатъчен ефект от диетичния режим могат да се добавят и медикаменти. Понастоящем само за сибутрамин и орлистат има натрупана изискваната от медицината на доказателствата база данни.

Физическата активност участва във всяка редуциращa програма. Тя започва с преглед за сърдечно-съдовата и респираторната функция. Предпочитат се продължителни и с не много голямо натоварване форми на физическа активност. Минималната цел е 5-7 пъти седмично непрекъсната активност в продължение на 30-60 минути. Принципите за постепенност, системност и индивидуален подход за конкретния случай намаляват риска от спортни травми или разочарование и отказ от спортната програма. Всякакво движение е по-добро от никаквото, но несистемното спортуване е по-опасно от липсата на спортуване.

Практиката е показала, че при своевременна, успешна и трайна промяна в стила на живот, която освен хранението и физическата активност включва и преодоляването на вредните навици, разгръщането на МС и неговите усложнения може да бъде забавено или спряно по-ефективно, отколкото с медикаментозни средства.

Медикаментите, които се използват за профилактика и лечение на МС, са тези, които се прилагат за неговите компоненти, и няма да бъдат разглеждани в подробности, които се дискутират в съответни профилирани обзори. Те трябва да отговарят на някои специфични условия.

Задължителни условия:

- Да са максимално ефективни по основната си индикация.
- Да имат минимални странични ефекти.
- Да не влошават други елементи на МС.

Препоръчителни условия (много често определящи разпространението на медикамента):

- Принципно нов механизъм на действие.
- Благоприятен ефект и по отношение на други елементи на МС, участващи в патогенезата му (плейотропен ефект).
- Приемът им да не влошава качеството на живот – да е по възможност еднократно дневен.

Примери за медикаменти с плейотропен ефект могат да бъдат АСЕ-инхибиторите и сартаните, статините и фибратите, метформинът и тиазолидиндионите и др.

За редица медикаменти беше показан протективен и отсрочващ настъпването на ЗД2 ефект: метформин, акарбоза, глитазони, орлистат, рамиприл, лозартан, валзартан, верапамил + трандолаприл, правастатин и др.[28]

Разпространението на МС доби епидемичен характер. Неговото своевременно разпознаване, профилактика и лечение е задача преди всичко на общопрактикуващите лекари. В голямото проучване за информираността на общопрактикуващите лекари за захарния диабет и метаболитния синдром, проведено в рамките на „Академия-Кардиология“, се включиха 1210 лекари (около 1/4 от всички в България) с 1 139 406 пациенти, вкл. 53 472 пациенти с диабет. Анализът на отговорите на въпроса **кои са компонентите на МС** показа най-голяма убеденост по отношение на нарушенията на въглехидратната обмяна (75%) и несигурност за артериалната хипертония (56%). Спектърът между тях включва висцералния обезитет, високите нива на триглицеридите и ниските нива на HDL. Около 30% от запитаните са назовали нормалните стойности за BMI, а 36% са били много близо до верния отговор, като са предпочели интервала 19-24, но само 44% са отговорили правилно, че затлъстяването се дефинира от BMI >30 кг/м^2. Подобни са и отговорите по отношение на лечението на МС. Сравнявайки тези резултати с данните за други европейски държави и Канада и Сингапур, може да се направи благоприятен

извод за професионалната информираност на българските общопрактикуващи лекари. Проблемът обаче започва оттук нататък, тъй като честотата на МС се увеличава. Липсата на достатъчно време и мотивация са основните причини за неадекватната на степента на информираност на лекарите профилактична работа с болните от МС, които все още не се нуждаят от медикаментозно лечение. В някои случаи конкретният съвет да се намали вечерното хранене (особено ако е пред телевизора) и да се правят по 10 000 крачки всеки ден (измерени с крачкомер), даден отпреди, би имал по-значим ефект от най-добрия медикамент, предписан впоследствие. Дошъл е моментът, когато в съзнанието на българина името на семейния лекар трябва да се свързва не само с болест, а с повече здраве и благополучие.

КНИГОПИС

1. Unger R. Minireview: Weapons of Lean Body Mass Destruction: The Role of Ectopic Lipids in the Metabolic Syndrome. Endocrinology. 2003; 144(12):5159–5165.
2. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome. Am J Manag Care. 2002; 8:S283–S292.
3. Ford ES, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002; 287:356-359.
4. Colombo C, et al. Transplantation of adipose tissue lacking leptin is unable to reverse the metabolic abnormalities associated with lipoatrophy. Diabetes. 2002; 51:2727–2733.
5. Cook S, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157:821-827.
6. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Technical Report Series no. 894. WHO, Geneva, 2000.
7. National Audit Office. Tackling Obesity. National Audit Office, London, 2001.
8. Vague J. Sexual differentiation. A factor affecting the forms of obesity. Presse Med. 1947; 30:339-340.
9. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37:1595-1607.
10. Shimabukuro M, et al. Role of nitric oxide in obesity-induced cell disease. J Clin Invest. 1997; 100:290–295.
11. Szczepaniak L, et al. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. Magn Reson Med. 2003; 49:417–423.
12. Austin MA, Edwards KL Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and non insulin-dependent diabetes. Curr Opin Lipidol. 1996; Jun;7(3):167-71.
13. Austin MA, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA. 1988; Oct 7;260(13):1917-21.
14. Zavaroni I, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. Metabolism. 1999; 48:989-994.
15. Reaven GM, et al. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med. 1996; 334:374-381.
16. Hillier TA, et al. Increased mortality associated with the metabolic syndrome in older women with diabetes. Diabetes Care. 2005 Sep; 28(9):2258-60.
17. Alberti KGMM. International Diabetes Federation Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. 1st international Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Berlin, 14 April 2005.
18. Ruderman NB, et al. The „metabolically obese" normal weight individual. J Clin Nutr 1981; 34:1617–1621.
19. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. World Health Organization, Geneva, 1999.
20. Expert panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the 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). JAMA. 2001; 285:2486–2497.
21. Kahn R, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2005; 48:1684-1699; and Diabetes Care. 2005.28:2289-2304.
22. Kahn R, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2005; 48:1684-1699; and Diabetes Care. 2005.28:2289-2304.
23. Metabolic Syndrome: A Misleading 'Diagnosis'. Joint European/ADA paper. August 2005.
24. Gale E. A. M. The myth of the metabolic syndrome. Diabetologia; Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism, 16 July 2005.
25. Zimmet P. & Alberti G. The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth – Where Does the International Diabetes Federation Stand? Medscape Diabetes & Endocrinology. 2005; 7(2).
26. Kahn R. et al. Author Response to „The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth – Where Does the International Diabetes Federation Stand?" Medscape Diabetes & Endocrinology. 2005; 7(2).
27. Adams RJ, et al. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. Diabetes Care. 2005 Nov; 28(11):2777-9.
28. Христов В. Първична превенция на захарния диабет тип 2. Медицинска мисъл. 2004; т. I, 94-100.

МОЗЪЧНО-СЪДОВА ПРОТЕКЦИЯ И АНТИХИПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПИЯ

Проф. Лилия Иванова

Артериалната хипертония (АХ) е най-мощният рисков фактор за развитие на мозъчно-съдова болест (МСБ), инсулт и съдова деменция.

Между нивото на кръвното налягане и риска от инсулт съществува непрекъсната положителна линейна зависимост. Средният релативен риск (RR) е равен на 4, но най-голям е броят на инсултите в диапазона на т. нар. „гранична" или „лека" хипертония.

МСБ при АХ се обуславя от структурни и функционални промени в мозъчното кръвообращение, които засягат преди всичко малките резистивни мозъчни артерии.

Промените се изразяват в:

- ремоделиране на съда с хипертрофия на мускулния слой и стесняване на лумена;
- хиалинна дегенерация (липохиалиноза) - микроаневризми, обтурации;
- трайно повишен вазоконстрикторен тонус (поради нарушена способност на ендотелните клетки да отделят важни вазоактивни фактори);
- изместване на авторегулаторните прагове към по-високи нива на кръвното налягане;
- намалена или липсваща функционална хиперемия в мозъка (нарушена метаболитна регулация).

Високите авторегулаторни прагове и ограничената способност на мозъчните артериоли да реагират с адекватна вазодилатация улесняват възникването на мозъчна исхемия както при временни неблагополучия в общата хемодинамика, така и при стенози и обтурации на мозъчни артерии.

Характерна за АХ е т. нар. „болест на малките мозъчни съдове". Тази разновидност на МСБ се отличава с дифузни исхемични увреждания и множество пръснати микроинфаркти в бялото вещество и подкоровите ганглии, които дълго време могат да протичат асимптомно.

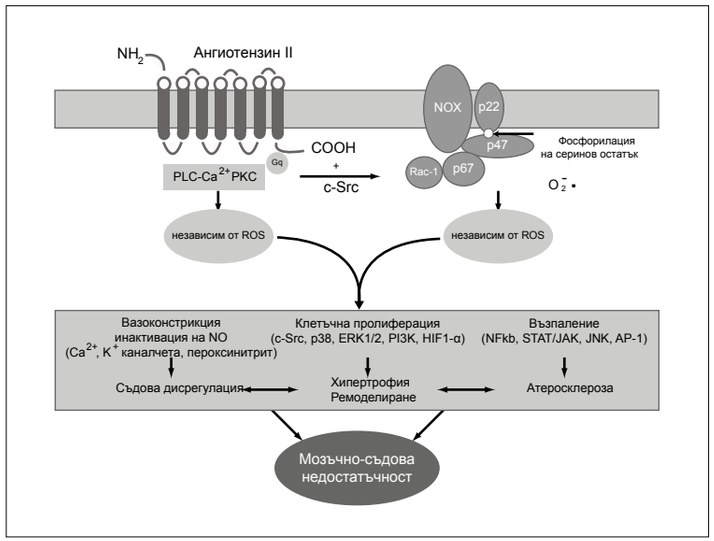
Централна роля в развитието на МСБ при АХ има ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS). Ключов медиатор на RAAS е ангиотензин II (Ang II), чиито ефекти се засилват от АХ, но могат да се проявят и при нормално кръвно налягане.

От рецепторите, посредством които Ang II осъществява своите влияния, по-добре проучени са два вида - тип 1 (AT_1) и тип 2 (AT_2). AT_1-рецепторите медиират вазоконстрикция, съдова пролиферация и възпаление, докато AT_2-рецепторите предизвикват вазодилатация, засилват апоптозата и потискат пролиферацията. Неблагоприятните ефекти на Ang II, водещи до МСБ (съдова хипертрофия, стесняване на лумена, потискане на ендотелно-зависимата релаксация, стимулиране на процесите на възпаление и атерогенеза) се осъществяват посредством активиране на AT_1-рецепторите. Предполага се, че AT_2-рецепторите играят по-скоро протективна роля.

ПЪРВИЧНА ПРОФИЛАКТИКА НА ИНСУЛТА С АНТИХИПЕРТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

Поради силната зависимост между АХ и МСБ, установената през седемдесетте години в САЩ трайна тенденция за намаляване на заболеваемостта и смъртността от мозъчен инсулт беше обяснена преди всичко с подобрения контрол на кръвното налягане.

Официалното признаване на ключовата роля на антихипертензивната терапия в първичната профилактика на инсулта стана през 1990 г., след завършването на първите



Фиг. 1.

големи клинични проучвания с тиазидни диуретици и бета-блокери. По-късно бяха доказани добрите превантивни възможности и на по-новите класове антихипертензивни медикаменти:

- калциеви антагонисти,
- инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), и
- антагонисти на ангиотензин II рецепторите тип 1 – АРБ.

Поради големия брой проучвания и изобилието от данни в тази област, налага се да се извършват обобщения с помощта на мета-анализи. Анализът на резултатите от общо 354 изследвания показа, че петте основни категории антихипертензивни медикаменти (тиазидни диуретици, бета-блокери, калциеви антагонисти, АСЕ-инхибитори и АРБ) имат сходен антихипертензивен ефект при прилагане на фиксирани дози. Стандартната дозировка води до средна редукция на систолното артериално налягане (АН) с 9,1 mm Hg и на диастолното АН - с 5,5 mm Hg. При лечение с половината от стандартната доза ефектът е с 20% по-слаб, като редукцията на систолното и на диастолното АН е съответно 7,1 mmHg и 4,4 mmHg. Намаляващите кръвното налягане ефекти на различните класове медикаменти се наслагват при използване на комбинации.

Понижаването на АН е по-голямо при по-високи изходни стойности. Редукцията на систолното АН с 10 mm Hg и/или на диастолното АН с 5 mmHg намалява риска от инсулт с 30-40%.

Това е заключението от мета-анализа на данните от повече от 40 големи клинични проучвания, с над 188 000 участници и 6 800 нововъзникнали инсулти, при период на наблюдение от 2,8 до 4,6 години.

Предпазващата роля на антихипертензивното лечение се засилва успоредно с понижаването на АН (систолно и/или диастолно) по цялата скала на обичайните му стойности. Колкото по-голяма е редукцията на кръвното налягане, толкова по-добър превантивен ефект можем да очакваме. Предимствата на по-агресивните терапевтични подходи бяха показани в три големи проучвания, с 20% разлика в редукцията на релативния риск (p=0,04).

Различните класове медикаменти не се различават съществено по отношение на редукцията на риска от инсулт:

- бета-блокери и/или диуретици – 35% (АН – 13/6 mmHg),
- АСЕ-инхибитори – 28% (АН – 5/2 mmHg),
- калциеви антагонисти – 39% (АН – 10/5 mmHg).

Това показват 17 проучвания с тиазидни диуретици и бета-блокери, 6 – с АСЕ инхибитори и 2 - с калциеви антагонисти.

Преките сравнения между отделни представители на различните класове медикаменти не показаха разлики в редукцията на АН (систолно или диастолно).

Малки, на границата на статистичната значимост, са разликите в редукцията на риска от инсулт:

- 9% бета-блокери и/или диуретици vs. АСЕ-инхибитори;
- - 8% бета-блокери и/или диуретици vs. калциеви антагонисти, и
- 11% калциеви антагонисти vs. АСЕ-инхибитори.

Това показват 15 проучвания, >96 000 участници, 3 600 новорегистрирани инсулти, период на наблюдение между 4 и 5 години. Успоредно с клиничните, бяха проведени и няколко големи епидемиологични проучвания. Кохортни проследявания на значителни по размер популации в тихоокеанския регион на Азия, Северна Америка и Западна Европа (някои с обхват над 1 милион население), позволиха да се направят следните важни за първичната профилактика на инсулта изводи:

1. Средната възраст при появата на първия инсулт е 70 години.
2. При хората между 60 и 79 години на всяко понижаване на систолното АН с 10 mm Hg съответства намаляване на риска от инсулт с около една трета.
3. Тази зависимост се проявява като непрекъсната права линия до нива на АН от 115/75 mm Hg и не се влияе от пола, географската област и вида на инсулта.
4. Позитивната роля на редукцията на АН се запазва достатъчно силна и при 80-годишни индивиди.

Резултатите от епидемиологичните и клиничните проучвания позволиха да се изгради ефективна стратегия за първична профилактика на инсулта с антихипертензивно лечение.

Изборът на антихипертензивен медикамент, както и определянето на праговете за понижаване на кръвното налягане, зависят от характеристиката на конкретния болен и преди всичко – от неговия глобален сърдечно-съдов риск (възраст, захарен диабет, комбинации от други рискови фактори, предшестващи съдови инциденти, съпътстващи заболявания).

Превантивният ефект на даден медикамент може да зависи от расата на пациента. В проучването ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) беше установено, че при афро-американци диуретиците (chlorthalidone) превъзхождат АСЕ-инхибиторите (lisinopril) в редукцията на инсулта, докато това не се отнася за останалите групи болни.

Въпреки че според мета-анализите редукцията на риска от инсулт е най-голяма при калциевите антагонисти (обикновено дихидропиридинови производни), тяхното прибързано назначаване като първоначално антихипертензивно средство, преди да сме се запознали достатъчно добре със състоянието на болния, може да причини вреда, тъй като крие риск (29%) от сърдечна недостатъчност.

Бета-блокерите са медикамент на избор при болни с ИБС или при състояния, изискващи редукция на сърдечната честота, но те не са най-подходящото антихипертензивно средство, когато главната ни цел е предпазване от мозъчен инсулт.

При високорискови пациенти, особено при артериална хипертония + кардио-метаболитен синдром или захарен диабет, АСЕ-инхибиторите са медикаменти от първа линия. АСЕ-инхибиторите са едно от големите постижения в терапията на сърдечно-съдовите заболявания през последните 20 години. Заедно с ARB, те заемат особено важно място в превенцията на МСБ поради способността им да модулират RAAS.

В тези два класа медикаменти се крие богат потенциал за въздействие върху механизмите на мозъчната исхемия.

Експериментално беше показано, че АСЕ-инхибиторите:

- подобряват ендотелната функция, вкл. продукцията на NO (съдова релаксация),
- противодействат на медиираните от ангиотензин II растеж и пролиферация на гладкомускулни клетки,
- намаляват миграцията на макрофагите,
- ограничават оксидативния стрес и редуцират плазмените маркери на възпалението,
- потискат тромботичната активност.

Появиха се и клинични доказателства за церебропротективните свойства на АСЕ-ин-

хибиторите. Невроизобразяващи изследвания с DWI, проведени в първите часове на острия инсулт, показаха, че мозъчните исхемични увреждания са значимо по-малки по размер и по тежест при болните, които преди това са били лекувани с АСЕ-инхибитори.

През последните години някои представители на класа АРБ показаха превъзходство над други видове антихипертензивни медикаменти, с които бяха сравнявани, като средство за първична профилактика на инсулта. Предполага се, че освен ограничаващото Ang II действие, потискането на рецепторите AT_1 посредством АРБ може да активира потенциално протективните рецептори AT_2, с което се постига допълнителен благоприятен ефект.

В проучването **LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension)** ефектът на losartan беше сравнен с този на atenolol.

Дизайн:
- 9,195 болни с есенциална хипертония;
- losartan vs. atenolol;
- срок на проследяване 4,7 години;
- изходно кръвно налягане 177/96 mm Hg.

Резултати:
- приблизително еднаква по степен редукция на кръвното налягане с двата медикамента: до 146/79 mm Hg с losartan и до 148/79 mmHg - с atenolol;
- високо значима (p=0,001) 25% редукция на релативния риск (RR) от инсулт при лекуваните с losartan vs. atenolol;
- 25% редукция на риска от нововъзникнал захарен диабет (losartan vs. atenolol).

Освен чрез блокада на AT_1, losartan действа и като антагонист на тромбоксан AT_2-рецепторите, което вероятно допринася за благоприятните му ефекти. Предимствата на losartan са особено демонстративни в подгрупата пациенти на LIFE с изолирана систолна хипертония (ИСХ). При тях редукцията на риска от инсулт след лечение с losartan (vs. atenolol) достига 40% (p=0,02).

Проучването SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) изследва ефектите на candesartan vs. placebo или други, „отворени" антихипертензивни медикаменти.

Дизайн :
- 4,937 възрастни пациенти с лека до умерена хипертония (166/90 mm Hg);
- Възраст 70-89 г.
- MMSE >24;
- Candesartan 8 mg vs. placebo или допълнителна антихипертензивна терапия (84%);
- Време на проследяване 3,7 години.

Резултати:
- Редукция на АН: - 21,7/10,8 mmHg при лечение с candesartan и -18,5/9,2 mmHg в контролната група;
- 28% редукция на RR от нефатален инсулт (p=0,041) при лекуваните с candesartan;
- 24% редукция на RR от всички видове инсулт;
- 20% редукция на риска от нововъзникнал диабет.

SCOPE - подгрупа с ИСХ

Подобно на подгрупата с ИСХ в LIFE, тази в SCOPE също отговаря подчертано добре на лечение с АРБ, като ефектът на candesartan убедително превъзхожда този на другите антихипертензивни медикаменти.

Дизайн:
- 1518 болни с ИСХ между 70-89 г;
- candesartan 8 mg дневно (n=754) vs. друга антихипертензивна терапия, най-често тиазиден диуретик (n=764).

Междинни резултати:
- Редукция на АН: -22/6 mm Hg в групата с candesartan и -20/5 mmHg в контролната група;
- 20 нововъзникнали по време на наблюдението инсулти (фатални и нефатални) в групата с candesartan vs. 35 в контролната група (42% редукция на RR след лечение с candesartan, p=0,049);
- Липсват маркантни или статистично значими разлики по отношение на другите видове сърдечно-съдови усложнения, както и на общата смъртност.

ВТОРИЧНА ПРОФИЛАКТИКА НА ИНСУЛТА С АНТИХИПЕРТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

Превантивният ефект на антихипертензивното лечение беше доказан през последните 5-6 години и при болни с преживян инсулт или ТИА.

Няколко големи проучвания показаха, че продължителната употреба на антихипертензивни медикаменти намалява значимо инсултните рецидиви. Антихипертензивните, антитромботичните и антилипидните средства образуват триадата, върху която е изградена съвременната стратегия за вторична профилактика на инсулта. Поддържането на систолното налягане <140 mmHg и/или на диастолното <80 mmHg намалява повече от два пъти риска от рецидивиращ инсулт (RR=2,4). Ето защо, третирането на АН след преживян инсулт или ТИА е подчинено на правилото: „Колкото по-ниско, толкова по-добре". Понижаването на кръвното налягане трябва да става бавно, стъпка по стъпка, поради особеностите на авторегулацията на МКТ и променената мозъчно-съдова реактивност при такива пациенти.

Главната заслуга за утвърждаване на антихипертензивното лечение като важен фактор във вторичната профилактика на инсулта принадлежи на АСЕ-инхибиторите. Превантивният им ефект беше показан почти едновременно в проучванията PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) и HOPE (Heart Outcomes Protection Evaluation).

PROGRESS е първото специално насочено проспективно мултицентрово проучване, което си постави за цел да проследи ефектите на антихипертензивното лечение след преживян инсулт.

Дизайн и резултати:
- 6,105 болни с МСБ (преживян инсулт или ТИА);
- активно лекувани пациенти - 3051, perindopril 4 mg дневно + (по преценка на лекуващия лекар) indapamide (2,5 mg); комбинирано лечение - в 58%.
- първично наблюдавани изходни събития – фатален и нефатален инсулт;
- време за наблюдение 4 години.
- 28% редукция на инсултните рецидиви (p<0,0001); средно понижаване на кръвното налягане - с 9/4 mmHg;
- 43% редукция на риска от инсулт при комбинирано лечение (perindopril + indapamide); средно понижаване на налягането - с 12/5 mmHg;
- 34% редукция на риска от когнитивен дефицит и съдова деменция;
- редукция на риска от инсулт и съдова деменция се наблюдава и при нормални изходни стойности на кръвното налягане.

Благоприятният ефект на perindopril в профилактиката на инсулта беше потвърден по-късно в проучването EUROPA (European Trial of Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease).

HOPE - дизайн и резултати
- 9,297 високорискови болни (ИБС, преживян инсулт, ХАНК, захарен диабет + един или повече РФ за сърдечно-съдови заболявания);
- възраст над 55 години;
- ramipril 10 mg дневно vs. placebo;
- срок за проследяване 4,5 години;
- понижаване на систолното налягане с 3,3 mmHg и на диастолното с 1,4 mmHg;
- 22% редукция на всички съдови инциденти;
- 32% редукция на риска от инсулт;
- 20% редукция на риска от миокарден инфаркт;

Лечението с ramipril намалява също така
- общата и сърдечно-съдовата смъртност (25%),
- случаите на сърдечен арест и сърдечна недостатъчност, както и
- риска от появата на диабет или диабетни усложнения.

Поради очевидно добрите резултати, проучването HOPE беше прекратено предсрочно през април 1999 г.

Фрапиращото несъответствие в HOPE между незначителното понижаване на кръвното налягане (3/1 mmHg) и забележителната редукция на риска от инсулт (32%) подсказва, че ramipril притежава специфични церебропротективни свойства. Благоприятните

ефекти на ramipril са независими от паралелно провежданото конвенционално лечение с аспирин, антилипидни средства, бета-блокери, диуретици и калциеви антагонисти. Те не се влияят от наличието или липсата на диабет, хипертония, микроалбуминурия и бъбречна недостатъчност.

Подобно на perindopril в PROGRESS, ramipril проявява своето невропротективно действие независимо от:

- изходното кръвно налягане,
- възрастта, пола и расата на болния, и от
- времето след последния мозъчно-съдов инцидент.

Лечението с perindopril и ramipril е безопасно, понася се добре и може да се прилага независимо от вида на преживения инсулт (хеморагичен или исхемичен).

Кога най-рано след остър мозъчно-съдов инцидент можем да започнем лечение с АСЕ-инхибитор?

Изследвания с помощта на SPECT показаха, че лечението с perindopril (4 mg дневно) може да започне още през първата седмица след преживян лек инсулт, дори и при нормотензивни пациенти, без да съществува опасност от редукция на глобалния или регионалния МКТ.

Ролята на АРБ във вторичната профилактика на инсулта е по-слабо проучена от тази на АСЕ-инхибиторите. Окуражаващи са предварителните резултати от проучването MOSES (MOrbidity and mortality after Stroke – Eprosartan compared with nitrendipine in Secondary prevention study), които показват по-голяма редукция на инсултните рецидиви след лечение с eprosartan, отколкото с nitrendipine при болни с преживян инсулт или ТИА. Степента на тази редукция превъзхожда хипотензивния ефект на eprosartan, което се обяснява с неговите церебропротективни свойства.

Ефективността на АРБ в превенцията на инсултните рецидиви при болни с преживян инсулт или ТИА предстои да бъде уточнена и в проучванията PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) и ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global End point Trial).

Броят на пациентите в ONTARGET е 25,620. Проучването има за цел да изследва ефектите на telmisartan (80 mg) vs. placebo, telmisartan vs. Ramipril, 10 mg, както и на комбинацията telmisartan + ramipril.

Болни с непоносимост към АСЕ-инхибитори са обект на провеждащото се в момента проучване TRANCSEND, в което АСЕ-инхибиторът ще бъде заменян с АРБ (telmisartan, 80 mg дневно, vs. placebo).

Инсултът и съдовата деменция са включени като изходни събития за наблюдение както в TRANSCEND, така и в ONTARGET.

ПРАКТИЧЕСКИ ИЗВОДИ И ПРАВИЛА НА ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

1. Основно правило:

"Болните с преживян инсулт или ТИА, които са клинично стабилизирани и нямат контраиндикации за провеждане на антихипертензивно лечение, трябва да се стремят към постепенно понижаване на кръвното налягане както чрез промяна в стила на живот, така и с помощта на антихипертензивни медикаменти, независимо от стойностите на налягането в дадения момент".

Употребата на антихипертензивни медикаменти се определя от общото ниво на риска при отделния пациент, а не единствено от нивото на кръвното му налягане.

2. Кои категории пациенти с МСБ биха се повлияли неблагоприятно от антихипертензивното лечение?

- Болни с „мизерна перфузия" - обтурационна МСБ;
- С изразени странични ефекти (особено ортостатична хипотония при хора в напреднала възраст – опасност от падания и фрактури!);
- С тежки съпътстващи заболявания, short life expectancy.

3. Докъде да понижаваме кръвното налягане?

Всички проведени досега епидемиологични и клинични проучвания показват, че колкото по-ниско е кръвното налягане, толкова по-малък е рискът от инсулт.

„Целеви стойности":

- <140/90 mm Hg (<130/85 mm Hg),
- при диабетици – 120/80 mm Hg),
- или „толкова ниско кръвно налягане, колкото пациентът може да понесе".

Оптималното антихипертензивно лечение е това, при което се запазва сътрудничеството на болния.

4. Кое антихипертензивно средство да изберем?

При вече проявена МСБ трябва да се стремим да повлияем върху RAAS, като използваме АСЕ-инхибитори – самостоятелно или в комбинация с диуретик, които да прибавим към антиатерогенните и антилипидните медикаменти.

5. Ако болният не понася АСЕ-инхибитор, добре е да го заменим с АРБ.

КНИГОПИС

1. Iadecola, C. Ph,Gorelick. Stroke. 2004; 35:348.
2. Baumbach, G.L.et al. Hypertension. 2003; 41:50.
3. Touyz, R.M., E.L.Schiffrin. Pharmacol. Rev. 2000; 52:639.
4. Law, M. et al. BMJ. 2003; 326:1427.
5. Lawes, C.M.M. et al. Stroke. 2004; 35:776.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists'Collaboration Lancet 2000; 356:1955.
7. Lawes, C.M.M. et al. Stroke. 2004; 35:776.
8. Verdecchia, P. et al. Hypertension. 2005; 46:386.
9. Hankey, G. Stroke. 2003; 34:354.
10. Khan, N.A. et al. Can. J. Cardiol. 2004; 20:41.
11. Elkind, M.S.V. Neurology. 2005; 56:17.
12. Leenen, F.H. Can. J. Cardiol. 2004; 20 Suppl B: 77B.
13. Wright, J.T. Jr. et al. JAMA. 2005; 293:1663.
14. Elliott, W.J., A.Bandari. J.Clin. Hypertens. 2005 ;7 (4 Suppl):5.
15. Messerli, F.H. Clin.Cornesone. 2004; 6:18.
16. McFarlane, S.I. et al. Am. J. Cardiol. 2003; 91:30H.
17. Sokol, S.I. et al. Neurology. 2004; 63:208.
18. McFarlane, S.I. et al. Am. J. Cardiol. 2003; 91:30H.
19. Selim, M. et al. BMC Neurol. 2005; 5:10.
20. Iadecola, C., Ph.Gorelick. Stroke. 2004; 35:348.
21. Dahlof, B. et al. Lancet. 2002; 359:1004.
22. Ferrario, C.M. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:1797.
23. Lithell, H. et al. J. Hypertens. 2003; 21:875.
24. Papademetriou, V. et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 44:1175.
25. Bradbery, J.C. et al. J. Am. Pharm. Assoc. (Wash DC). 2004; 44 (Suppl 1):S46.
26. Friday. G. et al. Stroke. 2002; 33:2652.
27. PROGRESS Collaborative Group. Lancet. 2001; 358:1033;
28. PROGRESS Collaborative Group. Arch. Intern. Med. 2003; 163:1069.
29. HOPE Investigators. N. Engl. J. Med. 2000; 342:145.
30. Mancini, G.B., D.J.Stewart. Can. J. Cardiol. 2001; 17 Suppl. A: 15A-17A.
31. Nazir, F. et al. Cerebrovasc. Dis. 2005; 19:77.
32. Weber, M.A. J. Hypertens. 2005; 23 Suppl 1: S41.
33. Hankey, G. Stroke. 2003; 34: 354.
34. Aronow, W.S., W.H.Frishman. Curr. Cardiol. Rep. 2004; 6:116.
35. Hankey, G. Stroke. 2003; 34:354.

ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНАТА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Акад. Илия Томов
Национална Кардиологична Болница

ХРОНИЧНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Дефиниция

Хроничната сърдечна недостатъчност (ХСН) е комплексен синдром, включващ симптоми - лесна умора, задух и отоци при леки/умерени физически усилия и/или в покой и обективни данни (най-често ехокардиографски) за наличие на систолна и/или диастолна кардиална дисфункция. В случаите, когато диагнозата е под съмнение, отговорът към лечението е важен показател за наличие или липса на СН. Симптомите и обективните данни са необходими условия при всички случаи.

Ръководни линии за диагнозата на хроничната сърдечна недостатъчност[1]

• Анамнеза и физикално изследване за идентифициране на кардиални и некардиални нарушения, които могат да доведат до СН и до нейното акцелериране и прогрес.

• Начално и по-нататъшно определяне на обемния статус, кръвната картина, анализ на урината, серумни електролити, вкл. Ca^{2+}и Mg^{2+}, кръвна урея, серумен креатинин, кръвна захар, чернодробни функционални тестове и тироидстимулиращ хормон. Серия от мониторинг на серумните електролити и бъбречната функция.

• Начална 12-канална ЕКГ; торакална рентгенография; начална двуразмерна ЕхоКГ и Доплер-ехокардиография (ЕхоКГ) и/или радионуклидна вентрикулография за оценка на левокамерната функция.

• Сърдечна катетеризация с коронарна артериография при стенокардия с показания за реваскуларизация или при коронарна болест без стенокардия с оглед евентуална реваскуларизация (безболкова исхемия).

Приложение на ехокардиографията и доплеровата ехокардиография при диагнозата на камерната дисфункция

Ехокардиографията (ЕхоКГ) е предпочитан метод за документиране на кардиачната дисфункция в покой. Левокамерната изтласна функция е най-важната оценка за диференциране на болните със застойна СН с или без запазена систолна функция. Диастолната функция се оценява въз основа на данните за абнормна левокамерна релаксация, диастолна разтежимост и диастолно втвърдяване (нееластичност, stiffness).

Натрийуретични пептиди при диагнозата на СН

Натрийуретичните пептиди (мозъчен натрийуретичен пептид, нитро-промозъчен нитропептид) са златен диагностичен стандарт за наличие на СН с негативна предиктивна стойност за изключване на диагнозата СН 97% и позитивна предиктивна стойност 70%.[3,4] Диагностичният потенциал на мозъчния натрийуретичен пептид (BNP) и нитро-промозъчния нитропептид (NT-pro BNP) при първичната диагностика на СН е висок.[5] Наскоро голямо проучване потвърди, че BNP може да помогне за диференциалната диагноза между остра респираторна недостатъчност и остра СН. Предиктивната точност на BNP за СН е еднаква или по-добра от други клинични показатели, включително торакалната рентгенография.[6]

ПРЕПОРЪКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ ПРИ СИСТОЛНА КАМЕРНА ДИСФУНКЦИЯ[2]

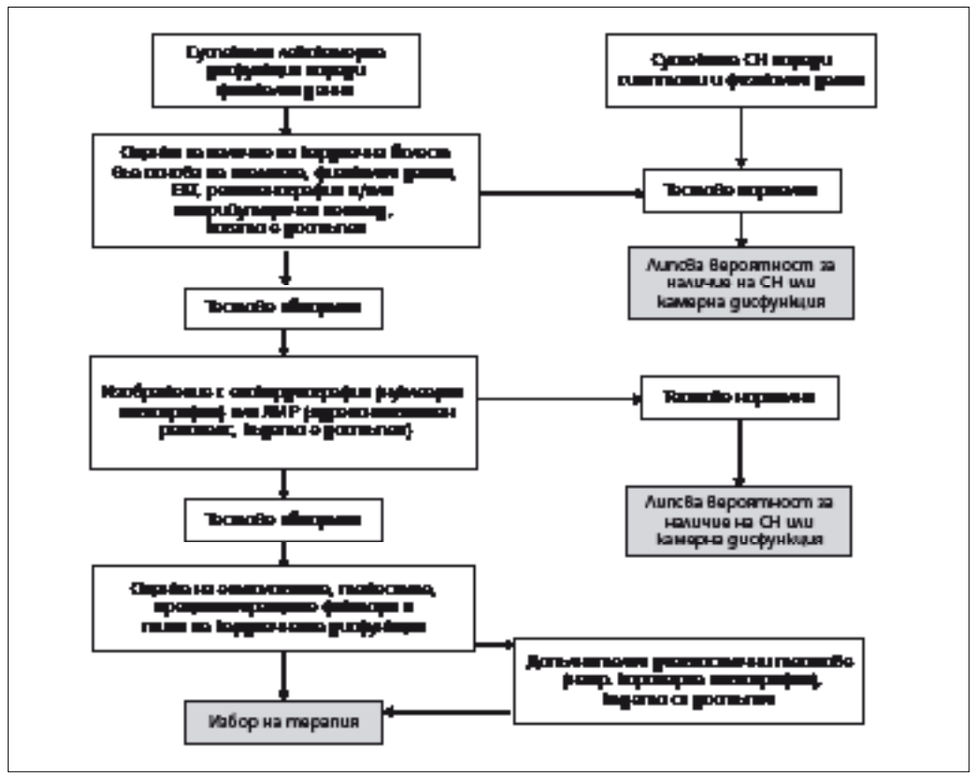
Нефармакологично лечение: основава се на промяна в начина на живот, общи съвети и мерки, дозирана ограничена физическа активност и физически тренинг (под компетентен контрол).

Фармакологична терапия: базирана на ACE-инхибитори, диуретици, бета-адренергични рецепторни антагонисти (бета-блокери), алдостерон-рецепторни антагонисти, ангиотензин-рецепторни антагонисти (АРБ), венозни и артериални дилататори (нитрати/хидралазин), позитивни инотропни медикаменти (дигиталис, допамин, добутамин, амринон, милринон), антикоагуланти, антиаритмични медикаменти (бета-блокери, амиодарон), кислородотерапия.

ФАРМАКОЛОГИЧНА ТЕРАПИЯ НА ХРОНИЧНАТА СН, СТАДИЙ 1 (I/II КЛАС ПО NYHA), БЕЗ ИЛИ С ЛЕКА СИМПТОМАТИКА НА СН[2]

Цел на терапията е превенция на прогресията на камерното ремоделиране и дисфункция и предотвратяване на развитието на СН.

Проучването SOLVD потвърди, че ACE-инхибицията с еналаприл редуцира развитието (изявата) на СН с 37% (p=0,001) и намалява комбинираната крайна цел: смъртност + хоспитализации по повод на СН, с 20%.[7]



Фиг. 1. Алгоритъм за диагноза на хроничната сърдечна недостатъчност и/или левокамерна дисфункция.[2]

АСЕ-инхибиторите се препоръчват като терапия от първа линия при пациенти с редуцирана левокамерна систолна дисфункция (ЛКИФ <40-45%) без СН (ниво на доказателство А, клас I). АСЕ-инхибиторите би трябвало да бъдат титрирани с повишаване на дозата до достигане на дозите, които са били ефективни в големите опити. Те не би трябвало да бъдат титрирани на базата на симптоматично подобрение.

ФАРМАКОЛОГИЧНА ТЕРАПИЯ НА ХРОНИЧНАТА СН, СТАДИЙ 2 (II/III КЛАС ПО NYHA, ЛЕКА/УМЕРЕНА СН)[2]

Цел на терапията е регрес и превенция на прогресията на камерното ремоделиране и дисфункция и понижение на смъртността и болестността. Медикаменти на избор са АСЕ-инхибиторите и бета-блокерите, а така също и ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) при непоносимост към АСЕ-инхибитори. Ефектът от терапията се изразява в редукция на смъртността и хоспитализациите.

АСЕ-инхибиторите редуцират смъртността, подобряват симптоматиката и имат тенденция за подобряване на функционалния капацитет.

Бета-блокерите имат вариабилен полезен ефект върху симптомите и функционалния капацитет.

Ангиотензин-рецепторните блокери могат да редуцират комбинацията от смъртност и хоспитализации по повод на СН, когато са на „върха" на приложението на АСЕ-инхибитор. В два опита АРБ са доказали ефективността си при понижението на смъртността и болестността от СН при непоносимост към АСЕ-инхибитори!

Дигоксин подобрява симптомите и функционалния капацитет на болни в синусов ритъм с лека до умерена (II/III) степен СН и леко редуцира честотата на хоспитализациите, но не намалява смъртността. Дозата дигоксин трябва да бъде строго прилагана до ниво на серумната концентрация <1 ng/ml. Над тази концентрация смъртността се повишава! При жени ниските нива на дигоксин дават по-често странични ефекти поради по-високите кръвни нива на дигоксин, отнесени спрямо по-малкия телесен обем на разпределение в сравнение с мъжете.

Бримковите диуретици (фуроземид, фурантрил) никога не са били обект на големи опити, въпреки че са основата на лечението на СН стадий 2. Целта на диуретиците е да се редуцират застойните симптоми, да се намали стреса на камерната стена и да се подтиснат опасните сигнали от ремоделирането и дисфункцията на камерите. При СН стадий 2 бримковият диуретик в монотерапия обикновено е достатъчен заедно с K^+ в нормална граница. Диуретиците трябва да се прилагат в комбинация с диета, бедна на сол.

Спиронолактон е алдостеронов антагонист, съхраняващ K^+. Доказано е, че намалява смъртността при пациентите със СН в стадий 3. Резултатите от приложението на по-новия алдостеронов антагонист Eplerenon при болни с остър миокарден инфаркт, дават основание да се приеме, че алдостероновата инхибиция, добавена към АСЕ-инхибитор, би могла да бъде ефективна при намаляване на леталитета и болестността от хроничната сърдечна недостатъчност в стадий 2 при ОМИ.

Заключение

Лечението на ХСН се базира на АСЕ-инхибитор, бета-блокер, диуретик и рестрикция на сол (Na^+). Дигоксин е медикамент на избор от лекуващия лекар. Ако пациентът не понася АСЕ-инхибитор поради силна, непреминаваща кашлица, той трябва да бъде заменен с АРБ. АРБ може да бъде добавен към АСЕ-инхибитор и бета-блокер. Друг избор е добавката на алдостеронов антагонист (спиронолактон) към АСЕ-инхибитор и бета-блокер, но при СН стадий 2 тази комбинация още не е подкрепена от данните на голям клиничен опит.

ФАРМАКОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ СТАДИЙ 3 (НАПРЕДНАЛА ТЕЖКА СН, III/IV КЛАС ПО NYHA)[2]

Честотата на хоспитализациите и смъртността се повишава маркантно в стадий 3 на СН. Главната цел на терапията при напреднала СН стадий 3 е да се понижи вероятността за хоспитализация и смъртността.

Диуретиците имат значителен симптоматичен ефект. За АСЕ-инхибиторите и алдостероновия антагонист спиронолактон бе доказано, че са ефективни за постигане на посочената главна цел (понижение на смъртността, понижение на честотата на хоспитализациите). **Бета-блокерите**, които според някои данни са по-ефективни от АСЕ-инхибиторите при СН в стадий 2, вероятно са по-малко ефективни при редуциране на смъртността и хоспитализациите при по-напредналата тежка СН. **Дигоксин** – полезен при тахиаритмия (ПМ) и СН, но със симптоматичен ефект. Той не понижава смъртността.

Ангиотензин-рецепторните блокери се препоръчват в добавка към АСЕ-инхибитори, бета-блокери и диуретици при напреднала сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) за подобрение на преживяемостта и намаление на болестността (ниво на доказателство В; клас I). АРБ се препоръчват в добавка към АСЕ-инхибиция и бета-блокада при СН след миокарден инфаркт с левокамерна систолна дисфункция и белези на сърдечна недостатъчност за редуциране на смъртността (ниво на доказателство В, клас I).

ФАРМАКОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА РЕФРАКТЕРНАТА ХРОНИЧНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ В КРАЕН СТАДИЙ, КЛАС IV

Типично се изявява със симптоми в покой, силно ограничен функционален капацитет и чести хоспитализации за лечение на влошаваща се симптоматика. Симптоматиката в покой е маркантна, въпреки максималното медикаментозно лечение. Медикаментозната терапия се базира на диуретици, АСЕ-инхибитори, АРБ, дигиталис, значителна рестрикция на приема на сол. Често е необходимо прилагането на механични помощни устройства. Повечето болни се нуждаят от непрекъсната i.v. инфузия на кардиоинотропен медикамент (добутамин, допамин). Значителна част от тези болни подлежат на сърдечна трансплантация.

РЪКОВОДНИ ЛИНИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕТО НА ХРОНИЧНАТА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ ПРИ ЛЕВОКАМЕРНА СИСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ[1]

Диуретици при СН с ретенция на течност (белодробен застой, хепатален застой, периферни отоци), най-често се прилагат хидрохлоротиазид (ХХТ) и фуроземид (фурантрил). Те не удължават преживяемостта, но имат и значителен симптоматичен ефект. Да се следи за дехидратация и хипокалиемия.

АСЕ-инхибиторите са медикаменти от първи ред при всички болни с хронична СН при липса на противопоказания (хипотония, свръхчувствителност). Имат позитивни хемодинамични ефекти и значимо намаляват леталитета! Дозировката трябва да бъде оптимална, като тази в големите рандомизирани опити. Малките дози са без ефект върху преживяемостта!

Бета-адренергичните блокери (метопролол, бизопролол, карведилол) са показани при всички стабилни пациенти, които нямат противопоказания, при липса на значителна оточност и липса на необходимост от инотропни медикаменти (допамин, добутамин). Широко прилагани са при хронична СН със стабилна хемодинамика, без значителна ретенция на течност или лекостепенна такава. При липса на значителни отоци и липса на индикации за интравенозна инфузия на позитивни инотропни медикаменти (допамин, добутамин и др).

Клас (NYHA)	Преживяемост/болестност	Симптоми
Клас I	АСЕ-инхибитор или АРБ при непоносимост към АСЕ-инхибитор без прекъсване; алдостеронов антагонист без прекъсване, ако е след миокарден инфаркт; добавка на бета-блокер, ако е след миокарден инфаркт.	Редуциране/спиране на диуретика.
Клас II	АСЕ-инхибитор като 1-ва линия на лечение (АРБ при непоносимост към АСЕ-инхибитор). Добавка на бета-блокер и алдостеронов антагонист след миокарден инфаркт.	С или без диуретик в зависимост от ретенцията на течности.
Клас III	АСЕ-инхибитор плюс АРБ или само АРБ при непоносимост към АСЕ-инхибитор. Бета-блокер. Добавка на алдостеронов антагонист.	Добавка на диуретици, на дигиталис, ако болният е все още симптоматичен.
Клас IV	Непрекъснато приложение на АСЕ-инхибитор. АРБ. Бета-блокер. Алдостеронов антагонист.	Добавка на диуретик, дигиталис. Временна инотропна поддръжка (добутамин или допамин) - с внимание.

Табл. 1. Фармакологична терапия на застойна СН в резултат на систолна левокамерна дисфункция.[2]

Бета-блокерите удължават значимо продължителността на живота и респективно понижават леталитета при СН. Те са противопоказни при хипотония, тежка тъканна хипоперфузия, брадикардии, AV-блок, хронична обструктивна белодробна болест, бронхиална астма. Механизъм на полезно действие: антитахикарден, отбременяване, намален товар на сърцето. Леко до умерено се повишава преживяемостта при подходящо приложен бета-блокер.

Бета-блокери от II генерация

Бизопролол (Concor) при лечение на хроничната СН

В проучването CIBIS II и III дозата на бизопролол е титрирана до поносима брадикардия. Резултати от проучването: редукция на общата смъртност с 34%, на внезапната смъртност с 44%, на честотата на хоспитализациите с 20% и на хоспитализации поради влошена ЗСН - с 36%.

Дигиталисови глюкозиди: дигоксин – рутинно прилаган, дигитоксин, дигиталин (рядко се прилага). Дози: малки, добре апробирани per os, обичайна доза на дигоксин 0,125 mg (1/2 таблетка) дневно до 0,25 mg (1 таблетка) дневно (дозите, по-големи от 0,25 mg дневно, са опасни, свързани с повишение на леталитета). Имат полезен ефект, най-съществен за забавяне на камерната честота при предсъдно мъждене/трептене с тахиаритмия. Удължава се диастолата, повишава се пълненето на камерите; УО и СМО се повишават, периферната хипоперфузия намалява. Слаб (вероятно незначим) кардиоинотропен ефект! Не удължават преживяемостта!

Ангиотензин-рецепторните блокери имат позитивни ефекти при лечението на хроничната СН, но вероятно те са по-малко изявени от тези на АСЕ-инхибиторите. Те са показани при непоносимост към АСЕ-инхибитори (кашлица, ангиоедем). Могат да бъдат комбинирани с АСЕ-инхибитор.

Спиронолактон в средна доза 25 mg 3 пъти дневно. Показан е само при тежка (клас IV) СН със запазена бъбречна функция и нормална калиева концентрация.

Клас	Индикации	Ниво на доказателство
I Показания	1. Диуретици при пациенти, които имат данни за ретенция на течност. 2. АСЕ-инхибиция при всички пациенти, освен тези с контраиндикации. 3. Бета-адренергична блокада при всички стабилни пациенти, освен тези, които са контраиндицирани. Пациентите трябва да нямат или да имат минимални данни за ретенция на течност и не би трябвало да са били лекувани наскоро или понастоящем с медикаменти с позитивни инотропни ефекти, прилагани i. v. 4. Дигиталис се прилага за лечение на симптоми на СН, освен ако не е контраиндициран. 5. Трябва да се прекъснат медикаменти, които дават странични вредни ефекти върху клиничния статус на пациента (напр. нестероидни противовъзпалителни медикаменти, повечето антиаритмични медикаменти и повечето калциеви антагонисти).	A A A A B
IIa Добре подкрепени данни	1. Спиронолактон при пациенти с пресни/нови симптоми от клас IV. 2. Физически тренинг като добавъчен подход за подобрение на клиничния статус на амбулаторни пациенти. 3. АРБ при пациенти, които са били лекувани с дигиталис, диуретици и бета-блокери и които не могат да получават АСЕ-инхибитор поради кашлица или ангиоедем. 4. Комбинацията на хидралазин и нитрат при пациенти, лекувани с дигиталис, диуретици и бета-блокери и които не могат да получават АСЕ- инхибитор поради хипотония или бъбречна инсуфициенция.	B A A B
IIв Слабо подкрепени данни	1. Добавка на АРБ към АСЕ-инхибитор 2. Добавка на нитрат (сам или в комбинация с хидралазин към АСЕ-инхибитор) при пациенти, които също са вземали дигиталис, диуретик, бета-блокер.	B B

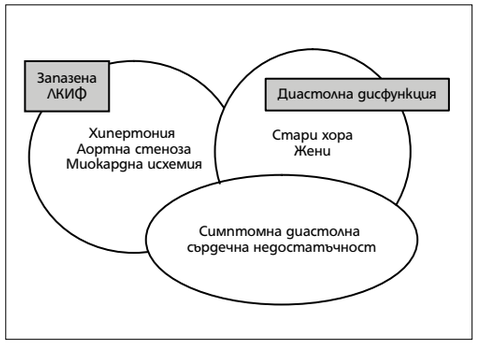
Табл. 2. Ръководни линии за лечение на симптоматична левокамерна систолна дисфункция (стадий С), ACC/AHA. Индикации от клас I.

Клас	Показания	Ниво на доказателство
клас I	1. АСЕ-инхибитори при пациенти с анамнеза за пресен или стар миокарден инфаркт, независимо от изтласната фракция.	A
	2. АСЕ-инхибиция при пациенти с редуцирана ИФ, независимо от това дали пациентът е имал или не е имал ОМИ.	B
	3. Бета-блокада при болни с пресен ОМИ независимо от ЛКИФ.	A
	4. Бета-блокада при пациенти с редуцирана ИФ, независимо от това дали са имали или не миокарден инфаркт.	B
	5. Клапно протезиране или реконструкция при пациенти с хемодинамично значима клапна стеноза или регургитация.	B
	6. Регулярно изследване за симптоми и обективни данни за СН.	C

Табл. 3. Ръководни линии за лечението на асимптомна левокамерна систолна дисфункция (стадий В) без СН.[1]

ФАРМАКОЛОГИЧНА ТЕРАПИЯ НА ХРОНИЧНАТА СН,
ПРИЧИНЕНА ОТ ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ НА ЛЯВАТА И/ИЛИ ДЯСНАТА КАМЕРА

30-50% от пациентите със СН имат диастолна камерна дисфункция, по-често при жени и стари хора (доминиращ тип СН). Допълнителните рискови фактори за диастолна дисфункция са хипертония и захарен диабет. Диастолната дисфункция има по-добра прогноза в сравнение със систолната дисфункция. Предоминирането на диастолната дисфункция при лица <60 години показва по-често наличие на инфилтративни кардиомиопатични процеси. Няма медикаментозно лечение, което да редуцира смъртността при диастолна дисфункция. Главното лечение е внимателната регулация на налягането на камерното пълнене с диуретици за превенция на силен задух и чернодробен застой.



Фиг. 2. Сърдечна недостатъчност при диастолна камерна дисфункция.

ИНСТРУМЕНТАЛНИ УСТРОЙСТВА И ОПЕРАЦИИ В СЪВРЕМЕННАТА КАРДИОХИРУРГИЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАТА КАРДИОЛОГИЯ (2005)

- Коронарна реваскуларизация чрез катетър-базирани интервенции: стентинг и/или коронарни операции.
- Оперативно митрално клапно възстановяване.
- Двукамерен, мулти-сайт пейсинг за ресинхронизация.
- Имплантиране на кардиовертер-дефибрилатор (ICD).
- Сърдечна трансплантация.
- Механични камерни помощни устройства и изкуствено (артефициално) сърце.
- ICD + бивентрикуларен пейсинг.
- Имплантацията на ICD в комбинация с бивентрикуларен пейсинг може да бъде приложена при пациенти, които остават симптоматични при тежка СН NYHA клас III-IV с ЛКИФ ≤35% и ширина на QRS-комплекса >120 msec за намаление на болестността или смъртността (ниво на доказателство B, клас IIa). ICD-терапията се препоръчва за подобрение на преживяемостта на пациенти след сърдечен арест, които имат продължителна КТ с редуцирана систолна левокамерна функция (ниво на доказателство A, клас I). ICD-имплантацията е подходяща при пациенти с ЛКИФ <30-35%, но не в рамките на 40 дни след миокардния инфаркт, на оптимална базисна терапия, включваща АСЕ-инхибитор, АРБ, бета-блокер, алдостеронов антагонист, подходящи за редуциране на ВСС (ниво на доказателство A, клас I).

КНИГОПИС

1. The Task Force on Heart Failure of The ESC Guidelines European Heart J 1995; 16; 751.
2. Swedberg K. et al (Chairperson). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure (update 2005) The Task Force. European Society of Cardiology.
3. The Task Force on The Working group on Heart Failure of The ESC. The treatment of heart failure. Eur. Heart J 1997; 18:736-753.
4. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure. Eur. Heart J 2001; 22: 1527-1560.
5. How to diagnose diastolic heart falure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur. Heart J 2005; 26: 384-416.
6. Task Force on Acute Heart Failure Eur. Heart J 2005; 26: 384-416.
7. Nang T. J et al. Natural history of asymptomatic LV systolic dysfunction in the community. Circulation 2003; 108: 977-982.
8. Luchner, A et al. J Hypertens 2000; 18: 1121-1128.

ЛЕЧЕНИЕ НА НАДКАМЕРНИТЕ ТАХИКАРДИИ

проф. Тихомир Р. Даскалов
Национална Кардиологична Болница

НОРМАЛЕН СИНУСОВ РИТЪМ

При нормалния синусов ритъм една Р-вълна предхожда всеки камерен комплекс. PR-интервалът е еднакъв (0,12 - 0,22 сек). Р-вълната е позитивна в отвеждания I, II, aVF, V_3-V_6. Сърдечна честота - 60-100 уд/мин (фиг. 1).

СИНУСОВА ТАХИКАРДИЯ

ЕКГ
Честотата на Р-вълните в покой е 100-180 уд/мин, Р-вълните може да са с изострена форма, ритъмът е правилен. QRS-комплексите са също с честота 100-180 уд/мин, с нормален контур и правилен ритъм (табл. 1).

Електрофизиология
Механизъм - засилен автоматизъм на синусовия възел (повишен симпатикусов, понижен вагусов тонус). Каротидният масаж забавя тахикардията без да я прекъсне.

Клиника
Синусовата тахикардия има постепенно начало и край. Тя придружава различни физиологични и патофизиологични състояния като усилие, треска, анемия, хипертиреоидизъм, хипотония, сърдечна недостатъчност, прием на лекарства.

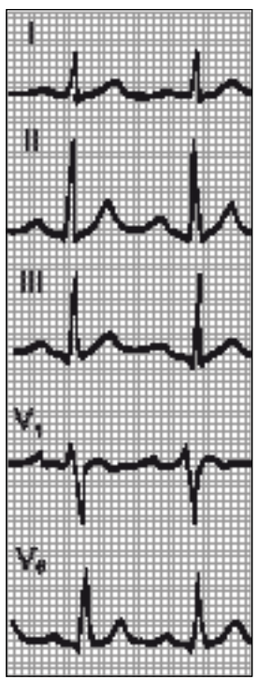
СИНУСОВА НОДАЛНА РЕЕНТРИ ТАХИКАРДИЯ (СНРТ)

Сърдечна честота 80-200 уд/мин (130-140 уд/мин), неразличима на ЕКГ от синусова тахикардия. Може да бъде репетитивна, с внезапно начало и край, каротидният масаж я забавя и може да я прекъсне. При електрофизиологично изследване (ЕФИ) може да се предизвика и прекъсне от предсърдни, рядко от камерни екстрастимули.

ХРОНИЧНА „НЕОБИЧАЙНА“ СИНУСОВА ТАХИКАРДИЯ

Среща се обикновено при здрави лица (засилен автоматизъм, нервна дисрегулация на синусовия възел, автоматичен предсърден фокус в съседство на синусовия възел).

Лечение
Лечението започва с отстраняване на причините. Асимптоматичните форми не изискват специално лечение.



Фиг. 1. Нормален синусов ритъм.

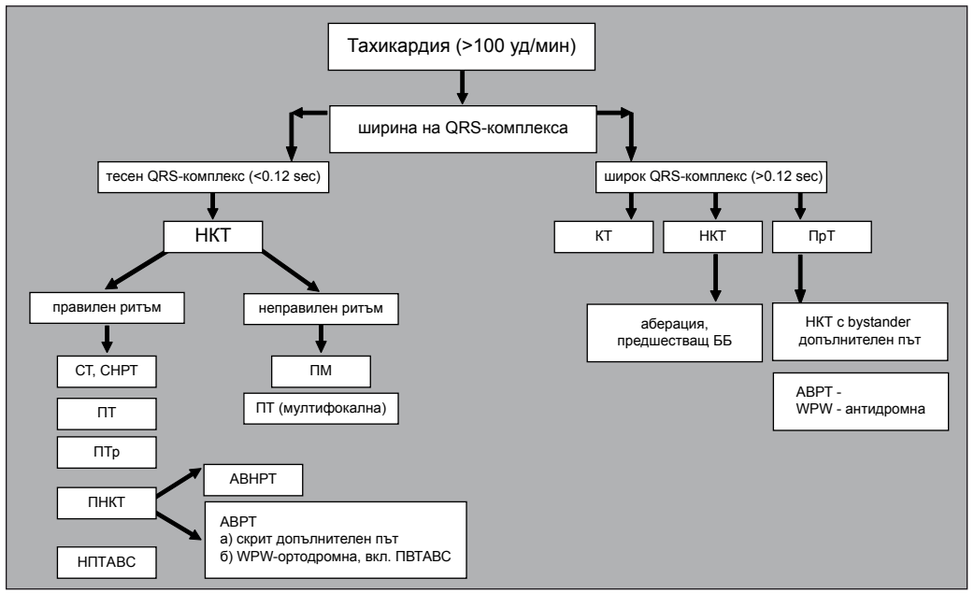


Табл. 1. ЕКГ-диагноза на сърдечните тахикардии.
Легенда: АВНРТ – атриовентрикуларна нодална реентри тахикардия; АВРТ - атриовентрикуларна реентри тахикардия; ББ – бедрен блок; КТ – камерна тахикардия; НКТ – надкамерна тахикардия; НПТАВС – непароксизмална тахикардия на АВ-съединението; ПМ – предсърдно мъждене; ПНКТ – пароксизмална надкамерна тахикардия; ПТ – предсърдна тахикардия; ПВТАВС – перманентна възвратна тахикардия на АВ-съединението; ПТр – предсърдно трептене; СНРТ – синусова нодална реентри тахикардия; СТ – синусова тахикардия; ПрТ - преексцитационна тахикардия.

При симптоматичните форми се прилагат бета-блокери, калциеви антагонисти, дигиталис – самостоятелно или в комбинация с цел прекъсване на тахикардията или профилактика на пристъпите (табл. 3 и 4). При „необичайната форма" може да се извърши радиофреквентна (RF) или хирургична аблация на синусовия възел.

При СНРТ радиофреквентната катетърна аблация е високо ефективен лечебен метод, обикновено без предизвикване на дисфункция на синусовия възел.

ПРЕДСЪРДНА ТАХИКАРДИЯ
(предсърдна тахкардия с блок)

А. АВТОМАТИЧНА ПРЕДСЪРДНА ТАХИКАРДИЯ (автоматично огнище в предсърдието)

При автоматичната предсърдна тахикардия Р-вълните са с честота 150-250 уд/мин, контурът им се различава от контура на синусовата Р-вълна (в зависимост от мястото на огнището), ритъмът е правилен (но може да бъде и неправилен). Първата Р-вълна е еднаква със следващите, изоелектричната линия е запазена. QRS-комплексите са с честота 75-200 уд/мин (често се наблюдава атриовентрикуларен блок), с нормален контур, ритъмът е правилен (фиг. 3). Може да се наблюдава период на „загряване" на

къс RP-/ дълъг PR-интервал	дълъг RP-/ къс PR-интервал
АВНРТ (под 90 мсек) АВРТ (над 90 мсек)	ПТ СНРТ АВНРТ - атипична АВРТ - тип ПВТАВС

Табл. 2. Надкамерна тахикардия.
Легенда: АВНРТ – атриовентрикуларна нодална реентри тахикардия; АВРТ - атриовентрикуларна реентри тахикардия; ПТ – предсърдна тахикардия; СНРТ – синусова нодална реентри тахикардия; ПВТАВС - перманентна възвратна тахикардия на АВ-съединението.

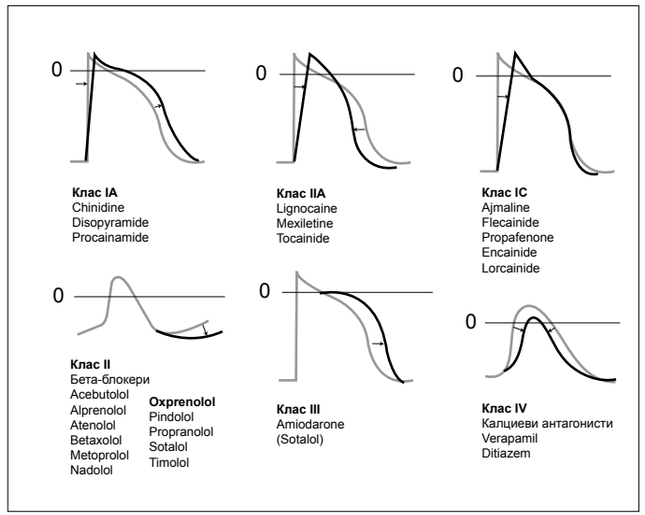


Табл. 3. Класификация на антиаритмичните медикаменти (по Vaughan Williams).

Лекарства	Клас	Интравенозно		Перорално	
		начална доза	поддържаща доза	начална	поддържаща доза
хинидин	I A			по 200 мг на всеки 2 ч. до общо 15-30 мг/кг/24 ч.	200 мг през 6-8 ч.
лидокаин	I B	50-75 мг за 2 мин, може да се повтори след 5-10 мин	2-4 мг/мин		
мексилетин	I B			400-600 мг/дн	150-300 мг през 8-12 ч.
пропафенон	I C	1-2 мг/кг за 3-5 мин	560 мг/24 ч.	600-900 мг/дн	150-300 мг през 8-12 ч.
метопролол*	II	5 мг за 2 мин; може да се повтори през 5 мин до обща доза 15 мг			50-100 мг през 12 ч.
амиодарон	III	по 15 мг/мин; 10 мин след това по 1 мг/мин 3-6 ч., след това по 0.5 мг/мин до 24 ч.	1 мг/мин	800-1600 мг/дн за 7-14 дни	200-600 мг за 24 ч.
соталол	III				80-320 мг през 12 ч.
верапамил	IV	5-10 мг за 1-2 мин	0.005 мг/кг/мин		80-120 мг през 6-8 ч.
аденозин		струйно 3 мг след 1-2 мин 6 мг след 1-2 мин 12 мг			
дигоксин		0.5-1 мг/24 ч.	0.125-0.25 мг /24 ч.	0.5-1 мг/24 ч.	0.125-0.25 мг /24ч.

Табл. 4. Разрешени за употреба в България антиаритмични медикаменти.
***Клас II за интравенозно приложение.**

сърдечната честота в началото. Понякога протича с къси, репетитивни пристъпи със спонтанно прекъсване. Каротидният масаж я забавя (атриовентрикуларен блок) без да я прекъсне. При ЕФИ не може да се предизвика и прекъсне с пейсиране.

Обикновено се среща при наличие на сърдечно заболяване - ИБС, белодробно сърце, дигиталисова интоксикация, алкохол, но може да се наблюдава и при здрави индивиди.

Б. ПРЕДСЪРДНА ТАХИКАРДИЯ, ПРЕДИЗВИКАНА ОТ РЕЕНТРИ МЕХАНИЗЪМ

Този тип предсърдна тахикардия може да се предизвика и прекъсне с пейсиране при ЕФИ. Каротидният масаж я забавя (атриовентрикуларен блок) без да я прекъсне. Предсърдното трептене (ПТр) е форма на реентри ПТ.

В. ХАОТИЧНА ПРЕДСЪРДНА ТАХИКАРДИЯ (мултифокална)

Честотата на Р-вълните е 100-130 уд/мин. Ритъмът е напълно неправилен, наблюдават се най-малко три различни контура на Р-вълните и различни PR-интервали. QRS-комплексът е с честота 100-130 уд/мин, с нормален контур, но напълно неправилен ритъм (фиг. 4).

Наблюдава се обикновено при cor pulmonale – при прием на дигиталис и теофилин.

Лечение

Когато предсърдната тахикардия (ПТ) не се дължи на дигиталисова интоксикация, лечението се базира на бета-блокери, калциеви антагонисти, дигиталис с цел забавяне на сърдечната честота, евентуално преустановяване на тахикардията. При неуспех може да се приложат медикаменти от класовете IA, IC или III (табл. 3 и 4), както и да се опита RF аблация на огнището (кръга).

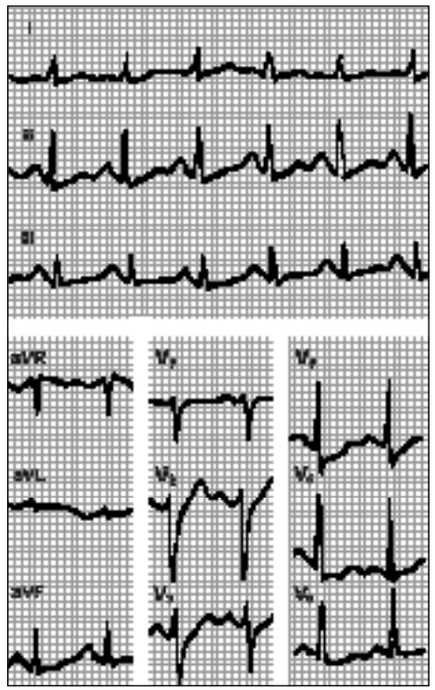
Ако ПТ се дължи на дигиталисова интоксикация, приемът на дигиталис се преустановява и се предприема корекция на калиевото ниво.

ПРЕДСЪРДНО ТРЕПТЕНЕ (ПТр)

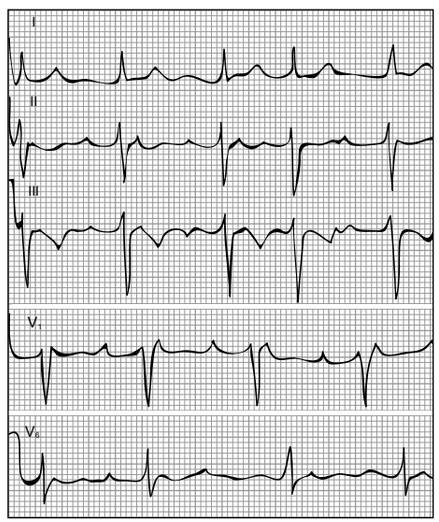
Електрофизиология

Типично предсърдно трептене (тип I) (ПТр) се предизвиква от възбуждение, движещо се в дясното предсърдие около трикуспидалния отвор (макрореентри) в посока обратна на часовата стрелка, а атипичното – по посока на часовата стрелка (фиг. 5).

Предсърдните вълни (F-вълните) са с честота 250-350 уд/мин, с трионообразна форма



Фиг. 2. Синусова тахикардия.



Фиг. 3. Предсърдна тахикардия.



Фиг. 4. Хаотична пердсърдна тахикардия.

и трасето е без изоелектрична линия между тях. Ритъмът е правилен.

QRS-комплексите при предсърдно трептене са с честота 75-175 уд/мин (обикновено 150 – АВ-блок 2:1, възможно 3:1, 4:1). Рядко АВ-провеждането е в съотношение 1:1 – при деца, WPW, хипертиреоидизъм, терапия с антиаритмици от класовете IA и IC. QRS-комплексите са с нормален контур, ритъмът е правилен.

Каротидният масаж забавя (АВ-блок), но не спира тахикардията (добре се визуализират F-вълните) (фиг. 6, табл. 1).

Лечение

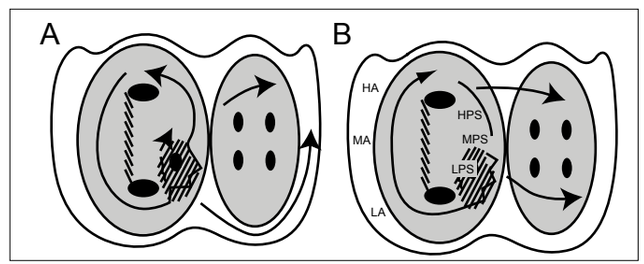
Спешността на лечение на ПТр се определя от отражението му върху хемодинамиката, (което зависи от камерната честота) и подлежащото заболяване. ПТр се поддава полесно на кардиоверсия с електрошок, отколкото с медикаменти.

1. Прекъсване на ПТр

а) кардиоверсия с електрошок с ниска енергия (50 J) - лечене на първи избор;

б) медикаментозно – антиаритмици от клас IA или клас IC, интравенозно или перорално след забавяне на камерната честота с дигиталис, калциеви антагонисти или бета-блокери. Съществува опасност от рязко учестяване на камерната честота (преминаване към АВ-провеждане 1:1) поради забавяне на предсърдната тахикардия и подобряване на АВ-провеждането (ваголитичен ефект).

в) бързо пейсиране на предсърдието чрез електрод, поставен в хранопровода (или в дясното предсърдие).



Фиг. 5. Предсърдно трептене: А – типична, В – атипична форма.

2. Подготовка с антикоагуланти

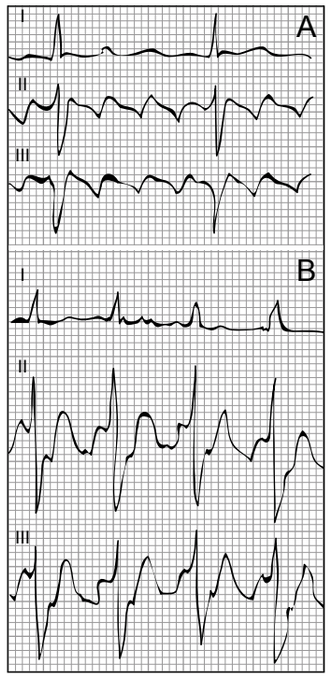
Съществува риск от възникване на тромбоемболични усложнения непосредствено след възстановяване на синусовия ритъм. Макар този риск да е по-нисък от риска при кардиоверсията на предсърдното мъждене, препоръчва се прилагането на същата тактика:

- до 48 ч. от възникването на ПТр може да не се приложат антикоагуланти;
- при давност на ПТр, по-голяма от 48 ч., се извършва триседмична подготовка с антикоагулант (синтром до INR 2,0 - 3,0) преди възстановяването на синусовия ритъм и четири седмици след това. При нискорискови пациенти може да се предприеме алтернативен подход, като преди кардиоверсията се приложи интравенозно нефракциониран хепарин до удължаване на аРТТ 2,5 пъти (50-70 сек) и се извърши трансезофагеална ехокардиография за изключване на предсърден тромб.

3. Приложението на калциев антагонист, бета-блокер, дигиталис – самостоятелно или комбинирано, може да забави камерната честота, обикновено без да прекъсне тахикардията. След приложение на дигиталис може да възникне предсърдно мъждене, рядко – синусов ритъм. Забавянето на камерната честота може да се постигне и с амиодарон, като в хода на насищане понякога се възстановява синусовият ритъм.

4. Профилактика на рецидивите

Провежда се с антиаритмици от клас IA, IC или III (табл. 3 и 4). Може да се приложат профилактично калциеви антагонисти, бета-блокери или дигиталис, самостоятелно или комбинирано с цел контрол на сърдечната честота при евентуално възникване на пристъп.



Фиг. 6. Предсърдно трептене. А - АВ-блок 4:1; В - АВ-блок 2:1.

5. Радиофреквентната катетърна аблация (в областта на критичната зона на реентри кръга), е нов лечебен метод, отличаващ се с успех в 90-100% от случаите. В около 30% след успешна аблация се развива предсърдно мъждене, което се лекува по съответния начин (хибридна терапия).

ПАРОКСИЗМАЛНИ НАДКАМЕРНИ ТАХИКАРДИИ (ПНКТ)

Пароксизмалните надкамерни тахикардии включват АВ нодалната реентри тахикардия (АВНРТ) и АВ реентри тахикардията (АВРТ). Докато АВНРТ се развива в предсърдния миокард, в образуването на АВРТ участва както предсърдният, така и камерният миокард. В този смисъл понятието пароксизмална надкамерна тахикардия (ПНКТ), отнесено към АВ реентри тахикардията, не е точно; поради това за тази тахикардия се използва също и названието „реципрочна", „възвратна" тахикардия (табл. 1).

АВ НОДАЛНА РЕЕНТРИ ТАХИКАРДИЯ (АВНРТ)

Електрофизиология

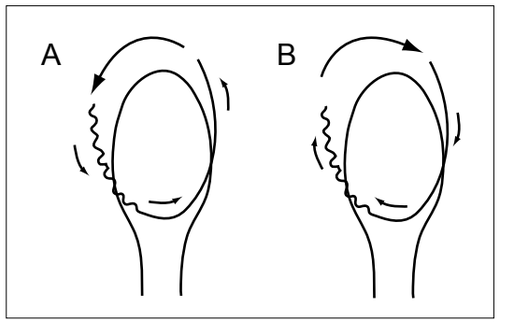
Дължи се на кръгово движение на възбуждението в и около АВ-възела (микрориентри) поради наличие на „двоен" път в него („бавен" с къс рефрактерен период и „бърз" с дълъг рефрактерен период). Последният се блокира след екстрасистола и възбуждението се завърта ортоградно по „бавния" и ретроградно по „бързия" път (типична форма), като обхваща предсърдието ретроградно и камерата антероградно в почти еднакво време.

При типичната форма Р-вълната е ретроградна и обикновено се крие в QRS-комплекса. При атипичната форма въртенето е обратно и RP-интервалът е по-дълъг (фиг. 7).

ЕКГ

Р-вълните са с честота 150-250 уд/мин (180-200 уд/мин), ретроградни (криещи се в QRS-комплекса), с правилен ритъм (табл. 2).

QRS-комплексите са с честота 150-250 уд/мин, с нормален контур и правилен ритъм (фиг. 8). Тахикардията възниква и спира внезапно. Вагусови прийоми могат да я прекъснат.



Фиг. 7. АВ нодална реентри тахикардия. А - типична; В - атипична.

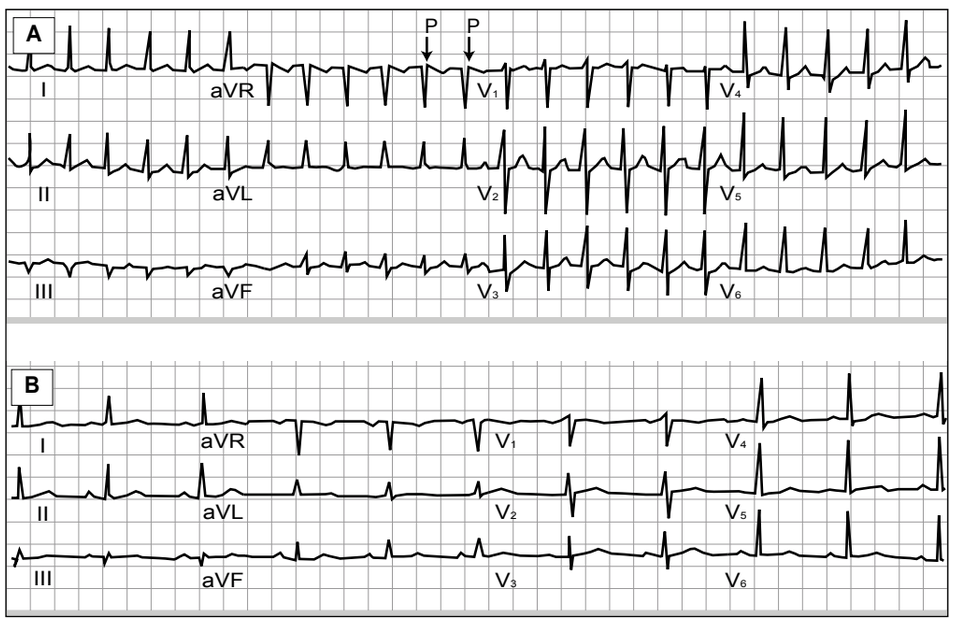
Лечение

1. Прекъсване на пристъпа

а) вагусови прийоми са първа линия на лечение – методи на Валсалва, Мюлер, предизвикване на повръщане, натиск на очните ябълки, каротиден масаж, потапяне на лицето в ледена вода;

б) медикаментозно:

- аденозин и.в. 3-6-12 мг - лекарство на първи избор, с моментален успех в 90% от случаите (не се прилага при анамнеза за бронхоспазъм);
- верапамил и.в. 5-10 мг, същият успех се постига за 2-минутен период.
- дигиталис - дигоксин и.в. 0,5-1 мг за 10-15 мин, след това 0,25 мг на всеки 2-4 ч. до общо 1.0–1.5 мг/24 ч.; в хода на дигитализацията може да се опитат отново вагусовите прийоми;
- бета-блокер и.в. (понижава контрактилитета и може да предизвика бронхоспазъм);
- антиаритмици от клас IA, IC или III и.в. (обикновено не се стига до използването им);
- повишаване на систолното кръвно налягане до 180 mmHg с пресорни лекарства; (допамин, адреналин - рефлекторно активиращи вагуса) – рядко, евентуално ако болният



Фиг. 8. АВ нодална реентри тахикардия. А - АВНРТ. В - ЕКГ на същия болен в синусов ритъм.

е хипотоничен;

в) кардиоверсия с електрошок с ниска енергия (50 J); приложението се обсъжда преди прилагане на дигиталис и зависи от хемодинамичното отражение на тахикардията;

г) изпреварваща предсърдна или камерна стимулация (при наличие на постоянен пейсмейкър или следоперативно поставени електроди).

2. Профилактика на рецидивите

а) емпирично: приложение на дигиталис, дългодействащи калциеви антагонисти или бета-блокери;

б) след електрофизиологично серийно тестване на горните медикаменти.

3. Радиофреквентната аблация, която се отличава с успех в над 95% от случаите, е лечение по избор. Показана е при чести симптоматични пристъпи, при неефективност на лекарствата, нетолериране или нежелание да се приемат лекарства.

АВ РЕЕНТРИ ТАХИКАРДИЯ (АВРТ)
(при „скрит“ допълнителен път)

Електрофизиология

АВРТ възникват при наличие на допълнителни пътища (мускулни снопчета), свързващи предсърдията с камерите, по които възбудната вълна може да преминава, заобикаляйки нормалната проводна система. Те може да провеждат двупосочно, само ретроградно или само антеградно. Според локализацията си се делят на леви (най-често), септални и десни.

АВРТ, използваща „скрит“ допълнителен път, представлява кръгова тахикардия (макрореентри), при която възбудната вълна преминава от предсърдията към камерите по нормалната проводна система, а се връща към предсърдията по допълнителния път. Последният се нарича „скрит“, тъй като провежда само ретроградно, поради което при синусов ритъм възбуждението преминава от предсърдията към камерите само по нормалната проводна система, в резултат на което липсва преексцитация (липсва къс PR-интервал и делта-вълна), която би свидетелствала за наличието на допълнителен път.

При АВРТ както предсърдията, така и камерите задължително участват в кръга, като предсърдията се възбуждат ретроградно и след камерите (фиг. 9).

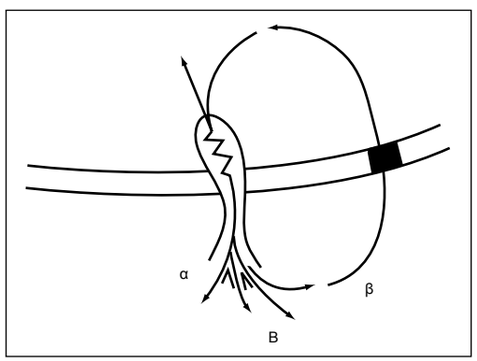
ЕКГ

При синусов ритъм няма преексцитация. При тахикардия се наблюдават Р-вълни с честота 150-250 уд/мин, с правилен ритъм, ретроградни, трудно откриваеми, появяващи се близко след QRS-комплекса (къс RP-интервал). QRS-комплексите са с честота 150-250 уд/мин, с нормален контур и правилен ритъм (фиг. 10, табл. 1 и 2).

Вагусовите прийоми може да я прекъснат, но по-често не я повлияват.

Лечение

Лечението е същото, както при АВНРТ. Не съществува опасност възникването на предсърдно мъждене при наличие на „скрит“ допълнителен път да предизвика животозастрашаващи камерни тахиаритмии, защото антеградното АВ-провеждане се осъществява по нормалната проводна система. По същата причина интравенозното приложение на дигиталис и верапамил (ускоряващи провеждането по допълнителния път) не е противопоказано.



Фиг. 9. АВРТ при „скрит“ допълнителен път.

ПРЕЕКСЦИТАЦИОНЕН СИНДРОМ

Преексцитация

При преексцитация предсърдният импулс активира целия или част от камерния миокард по-рано, отколкото се очаква, ако импулсът се придвижва единствено по нормалната проводна система. Това се осъществява при наличие на допълнителен път, по който импулсът също се провежда от предсърдията към камерите, но по-бързо отколкото се провежда по нормалната проводна система (поради физиологичното му забавяне в АВ-възела).

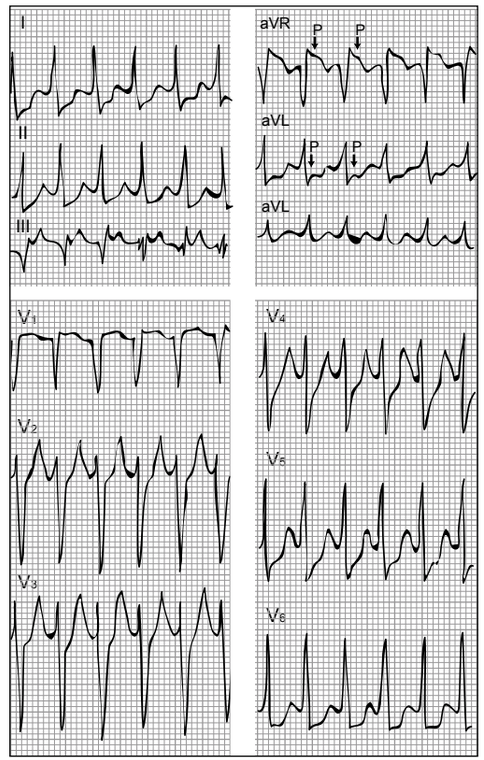
ЕКГ (белези на Wolff Parkinson White/ WPW):

а) PR-интервалът е по-къс от 0,12 сек при синусов ритъм.

б) QRS-комплексът е по-широк от 0,12 сек, с начална делта-вълна и нормална крайна част.

в) налице са вторични ST-T промени, които обикновено са насочени противоположно на делта-вълната и посоката на QRS-комплекса (фиг. 11).

За WPW синдром се говори, когато електрокардиографските белези на WPW се придружават от тахикардни пристъпи.



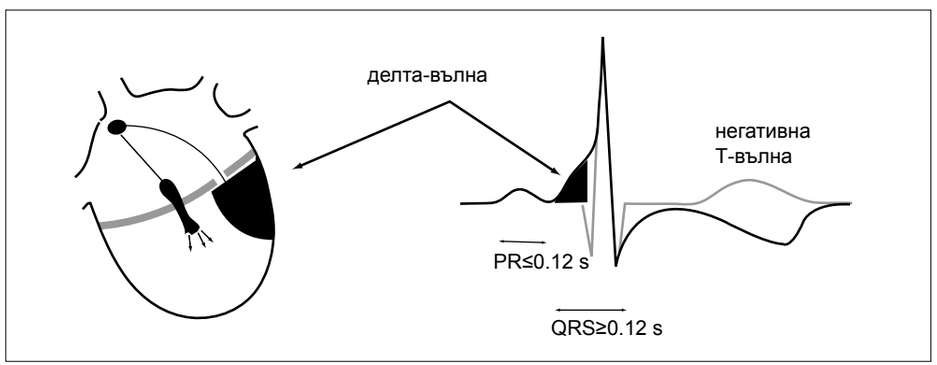
Фиг.10. АВРТ при „скрит“ допълнителен път

ВИДОВЕ ТАХИКАРДИИ ПРИ WPW СИНДРОМ

I. ТАХИКАРДИИ С ТЕСЕН QRS-КОМПЛЕКС

I. А. Атриовентрикуларна реентри тахикардия (АВРТ) - ортодромна

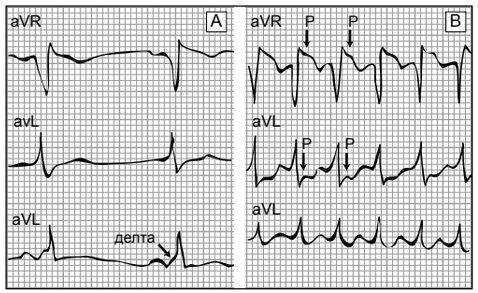
Това е обичайната тахикардия при WPW синдром. Обикновено появата на предсърдна екстрасистола блокира антеградното провеждане по допълнителния път, който може да провежда двупосочно и е с дълъг рефрактерен период при по-бавен синусов ритъм. Възбуждението протича антеградно по нормалната проводна система и ретроградно по допълнителния път. ЕКГ-образът не се различава от този на АВРТ при „скрит“ допълнителен път (фиг. 12, табл.1 и 2).



Фиг 11. WPW синдром.

I. Б. Перманентна възвратна тахикардия на АВ-съединението (ПВТАВС)

ПВТАВС е ортодромна тахикардия, при която възбуждението протича антероградно по нормалната проводна система, а ретроградно по задносептален допълнителен път с бавно провеждане. На ЕКГ се представя с тесен QRS-комплекс и дълъг RP-интервал. Допълнителният път провежда и антероградно, но бавно, поради което при синусов ритъм може да няма преекситация (WPW) (табл. 1 и 2).



Фиг. 12. WPW синдром. А - WPW при синусов ритъм; В - АВРТ ортодромна на същия болен.

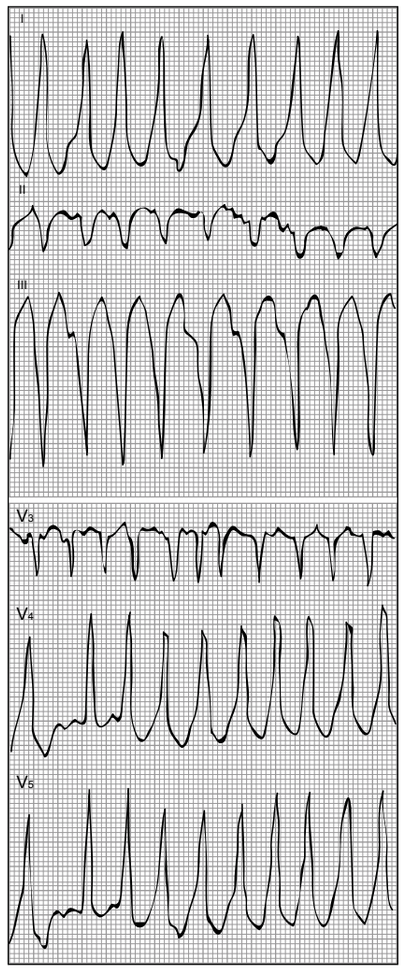
II. ТАХИКАРДИИ
С ШИРОК QRS-КОМПЛЕКС.

II. А. Атриовентрикуларна реентри тахикардия (АВРТ) - антидромна

Възбуждението протича антероградно по допълнителния път и ретроградно по нормалната проводна система. На ЕКГ се представя с широк QRS-комплекс и дълъг RP-интервал (табл. 1, 2 и 6).

II. Б. Преекситирани тахикардии при „bystander„ допълнителен път (провеждащ антероградно, но не участващ в реентри кръга)

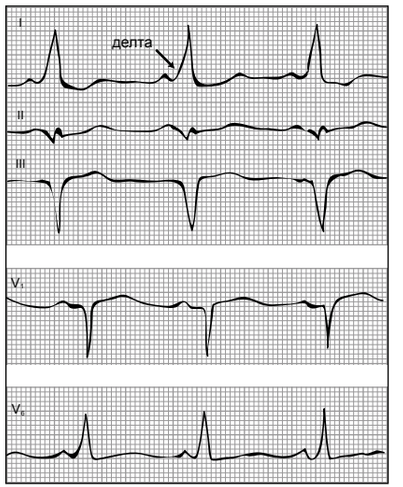
Надкамерните тахикардии, съчетани с наличие на допълнителен път, който не участва като задължителна съставка в поддържането на тахикардията (напр. СТ, ПТ, ПТр, ПМ, АВНРТ), може да се проведат към камерата по него. На ЕКГ тези тахикардии ще се представят с разширен (преекситиран) QRS-комплекс (фиг. 13, фиг. 14).



Фиг. 13а. Предсърдно трептене при WPW.

Лечение
А. WPW без тахикардия - без лечение
Б. Прекъсване на тахикарден пристъп
Медикаментозно:
Верапамил и дигоксин, въведени интравенозно, удължават провеждането и/или рефрактерния период на АВ-възела, а лидокаинът не го повлиява. Тези лекарства обаче действат по различен начин върху електрофизиологичните свойства на допълнителния път и може да ускорят провеждането по него. Това може да доведе до силно увеличаване на камерната честота, ако възникне предсърдно мъждене при пациенти с WPW, което да предизвика настъпване на камерно мъждене (фиг. 14).
Интермитентен WPW при синусов ритъм, изчезване на WPW при усилие или при венозно инжектиране на аймалин, наличието на най-къс RR-интервал при предсърдно мъждене над 200 мсек, говорят за съществуване на дълъг рефрактерен период на допълнителния път, т.е. за нисък риск от възникване на камерно мъждене.

а) теснокомплексна (ортодромна) тахикардия
На ЕКГ не се различава от АВРТ при „скрит" допълнителен път (тесен QRS-комплекс, ретроградна Р-вълна), но притежава потенциал за антероградно провеждане по допълнителния път, ако възникне предсърдно мъждене при венозното въвеждане на лекарства за прекъсването на тахикардията или спонтанно.
- лечение, подобно на това на АВРТ при „скрит" допълнителен път – вагусови прийоми, аденозин, верапамил венозно, но с готовност за електрошок, ако възникне предсърдно мъждене с бърз камерен отговор (преекситирана тахикардия). Може да се приложат също антиаритмици от клас I C, III, блокиращи както провеждането по нормалната система, така и по допълнителния път (табл. 5) или електрошок.
б) ширококомплексна (преекситирана) тахикардия при предсърдно мъждене/трептене:
- кардиоверсия с електрошок;
- интравенозно приложение на антиаритмици от клас IC или III;
в) ширококомплексна (антидромна) тахикардия:
- интравенозно приложение на антиаритмици от клас IC или III;
- кардиоверсия с електрошок.



Фиг. 13б. ЕКГ на същия болен в синусов ритъм.

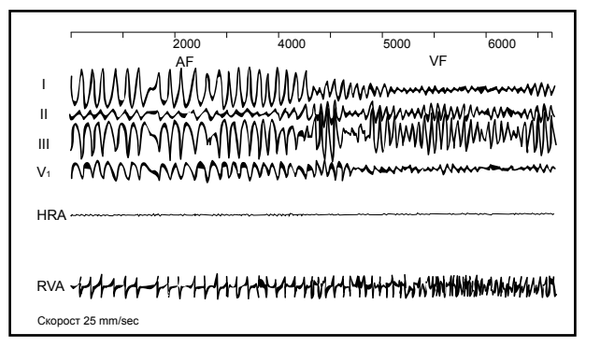
В. Профилактика на пристъпите
а) RF катетърна аблация на допълнителния път. Поради високата си ефикасност (успех в 95-100%) и дефинитивното излекуване това е метод на избор при болни с WPW синдром.
б) медикаментозна - някои медикаменти участват пристъпите, забавяйки антероградното, но не и ретроградното провеждане, което улеснява възникването на кръгово движение. Поради това се използват медикаменти, които блокират двата пътя - антиаритмици от клас IC или III (емпирично или чрез серийно ЕФИ тестване за откриване на най-ефикасното лекарство, включително с индукция на предсърдно мъждене).

НЕПАРОКСИЗМАЛНА ТАХИКАРДИЯ НА АВ СЪЕДИНЕНИЕТО (НПТАВС)

Електрофизиология
Механизмът на възникване е засилен автоматизъм на огнище в зоната на снопа на Хис.

ЕКГ
а) QRS-комплексите са с честота 70-130 уд/мин (>60 уд/мин), правилен ритъм, нормален контур. Обикновено се среща АВ дисоциация с или без интерференция или предсърдието се възбужда ретроградно.

Клиника
Постепенно начало и край, рядко внезапно поемане на водачеството на ритъма. Среща се при дигиталисова интоксикация



Фиг. 14. Предсърдно мъждене при WPW, преминаващо в камерно мъждене. AF - предсърдно мъждене. VF - камерно мъждене.

Сърдечна тъкан	Медикамент
Допълнителен път	клас IA
АВ-възел	клас II клас IV аденозин дигиталис
Допълнителен път и АВ-възел	клас IC клас III (амиодарон)

Табл. 5. Медикаменти, забавящи провеждането и удължаващи рефрактерния период на допълнителния път и атриовентрикуларния възел.

(внезапно изчезване на камерната аритмия при предсърдно мъждене, когато се прилага дигиталис за забавяне на камерната честота), долен инфаркт, ревматичен миокардит, RF аблация на „бавния" път, рядко при здрави индивиди (фиг. 15).

Лечение

1. Ако се толерира добре, се изчаква.
2. При дигиталисова интоксикация се преустановява приемът на дигиталис и се коригира калиевото ниво.
3. При липса на дигиталисова интоксикация може да се приложи дигиталис, калциев антагонист, бета-блокер, антиаритмичен препарат от клас IA, IC, III, евентуално може да се опита RF аблация (с риск от поява на пълен АВ-блок и необходимост от поставяне на постоянен пейсмейкър).

ЛЕЧЕНИЕ НА ЕКСТРАСИСТОЛИТЕ

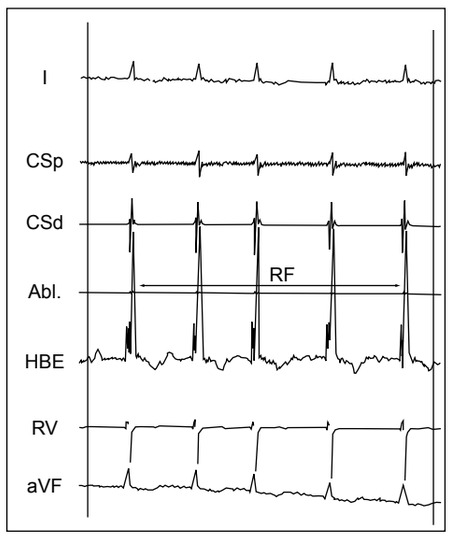
Екстрасистолите произхождат от всички сърдечни тъкани: камери, предсърдия, АВ-съединението, синусовия възел. Може да са свързани с налично сърдечно заболяване, но се срещат обичайно и при здраво сърце.

А. КАМЕРНИ ЕКСТРАСИСТОЛИ

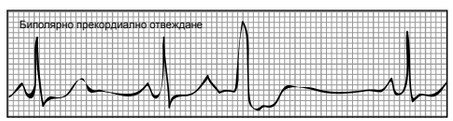
На ЕКГ камерните екстрасистоли се представят с предварителни QRS-комплекси с дължина над 0.12 сек, непредхождани от Р-вълна, най-често свързани с фиксиран интервал към предния QRS-комплекс и последвани обичайно от пълна компенсаторна пауза (фиг. 16).

Значението на камерните екстрасистоли се определя от клиничното състояние. При хора със здраво сърце екстрасистолите не оказват влияние върху продължителността на живота и физическата активност. При лица без проявена коронарна болест откриването на камерни аритмии е свързано с удвоен риск от възникване на некоронарна или коронарна смърт, но не е доказано, че камерните екстрасистоли или комплексните камерни аритмии играят причинна роля в генезата на внезапната смърт при тези пациенти и е възможно те просто да са маркери на сърдечно заболяване.

Резултатите от електрофизиологично-



Фиг. 15. НТАВС при RF аблация на „бавния" път.



Фиг. 16. Камерна екстрасистола.

Надкамерна тахикардия	Камерна тахикардия
забавяне или спиране при вагусови прийоми	АВ-дисоциация; слети, каптирани QRS-комплекси; ширина на QRS >0,14 сек; лява ос (-90 до -180); конкордантни (положителни или отрицателни) QRS-комплекси във V_{1-6}; липса на rS-форма във V_{1-6}
начало след предсърдна екстрасистола, настъпваща след „дълъг-къс" интервал	начало след камерна екстрасистола; QRS-комплекси при тахикардия – еднакви с камерна екстрасистола
промените в RR-интервала зависят от промените в PP-интервала	промените в PP-интервала зависят от промените в RR-интервала
ДББ с rR' във V_1, Rs в V_6	ДББ с Rr' във V_1, QS или rS във V_6

Табл. 6. ЕКГ-диференциация на сърдечните тахикардии с широк (>0,12 sec) QRS-комплекс.

то изследване говорят, че пациенти с камерни екстрасистоли, при които не може да се индуцира камерна тахикардия при ЕФИ, са с ниска честота на внезапна смърт.

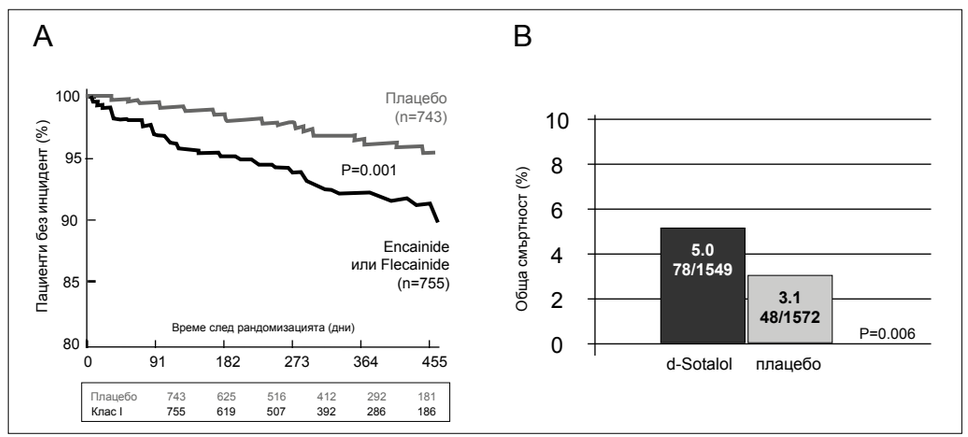
Не е доказано, че антиаритмична терапия, приложена за потискане на камерните екстрасистоли или комплексните камерни аритмии, е намалила честотата на случаите с внезапна смърт при такива изглеждащи здрави хора.

При болни от остър миокарден инфаркт камерните екстрасистоли от висок клас по Lown като R върху T, над 5-6 за минута, бигеминия, мултиформени, групови, считани, че могат да предсказват възникване на камерно мъждене, не се срещат при половината от болните, които развиват камерно мъждене, така както и половината от болните, при които те се срещат, не правят камерно мъждене, т.е. са с ниска прогностична стойност.

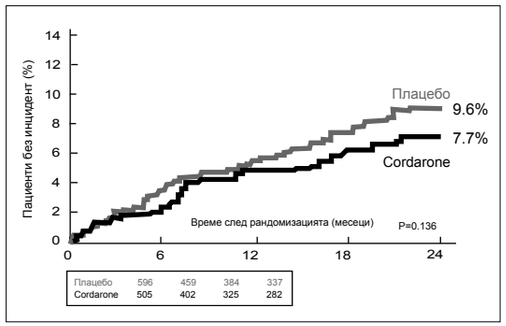
При прекаралите миокарден инфаркт наличието на повече от 10 камерни екстрасистоли на час показва повишен риск за камерна тахикардия или внезапна смърт, но е неспецифично.

При болни, прекарали миокарден инфаркт с повече от 6 камерни екстрасистоли и с ФИ < 40%, подтискането на екстрасистолите с флекаинид и енкаинид (клас IC) повишава смъртността в сравнение с нелекуваните (фиг. 17).

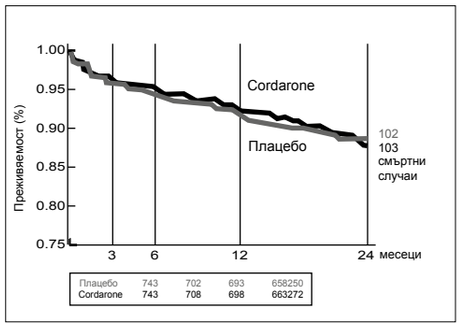
При болни, прекарали миокарден инфаркт с повече от 10 камерни екстрасистоли на час или нетрайна камерна тахикардия (фиг. 18) или с ФИ <40% (фиг. 19), лечението с амиодарон не намалява общата смъртност.



Фиг. 17. Антиаритмици и смъртност. A: Encainide/Flecainide (клас I), CAST 1, Echt et al., 1981. B: d-Sotalol (клас III), SWORD, Waldo et al., 1996.



Фиг. 18. CAMIAT - обща смъртност.



Фиг. 19. EMIAT - обща смъртност.

Лечение

От горното изложение става ясно, че, с изключение на острия коронарен синдром, подтискането на камерните екстрасистоли с медикаменти не профилактира възникването на животозастрашаващи камерни аритмии и внезапна смърт, поради което те трябва да се лекуват само ако са налице симптоми, свързани със самите екстрасистоли. Напр. продължителен пристъп от чести екстрасистоли може да предизвика стенокардия, хипотония, сърдечна недостатъчност. Най-честите симптоми - сърцебиене, дискомфорт, усещане за „спиране" на сърцето, обикновено не изискват лечение, а болните трябва да бъдат успокоени от лекаря.

Лечението се състои в:

- Избягване на приема на възбуждащи средства, кафе, алкохол, тютюнопушене и др.
- Забавяне на сърдечната честота при синусова тахикардия с бета-блокери или ускоряване при брадикардия с атропин, изопреналин, пейсиране;
- и.в. приложение на лидокаин, бета-блокер, корекция на дизелектролитемията (магнезий, калий);
- за продължителна перорална употреба - лекарства от клас I, II, III.

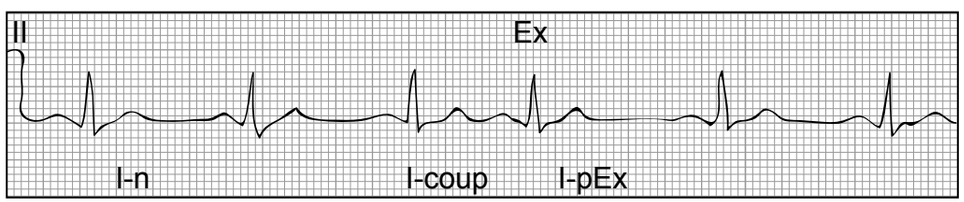
ПРЕДСЪРДНИ ЕКСТРАСИСТОЛИ

Предварителна P-вълна с форма, различна от формата на P-вълната при синусов ритъм, свързана обикновено с тесен QRS-комплекс, последвана най-често от непълна компенсаторна пауза (фиг. 20).

Лечение

Обикновено не изискват лечение.

При симптоматични случаи или когато индуцират тахикардия - дигиталис, бета-блокери, калциеви антагонисти.



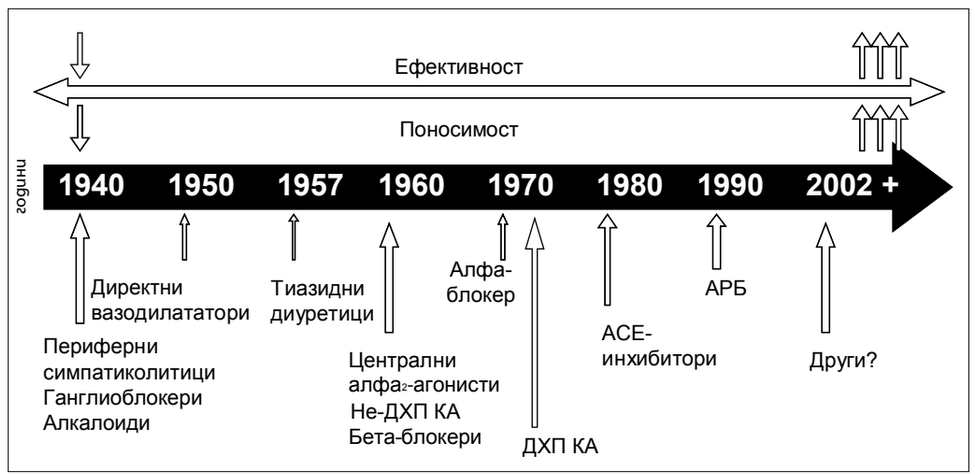
Фиг. 20. Предсърдни екстрасистоли.

НОВОСТИ В ТЕРАПИЯТА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Д-р Борислав Георгиев
Национална Кардиологична Болница

Независимо от мащабното навлизане в терапията на сърдечно-съдовите заболявания на високотехнологични интервенции и процедури, болшинството от пациентите със сърдечно-съдови заболявания провеждат ежедневна медикаментозна терапия. Благодарение на синтезирането и въвеждането в практиката на нови медикаменти и лекарствени групи (фиг. 1) през последните 40 години се регистрира тенденция към намаляване на сърдечно-съдовата смъртност, която обаче е все още водеща при определянето на общата смъртност както в развитите, така и в разиващите се държави. Големите постижения в лечението на сърдечно-съдовите заболявания започват през 50-те години на XX век след въвеждането в ежедневната практика на вазодилататорите, диуретиците, бета-блокерите и калциевите анатгонисти (блокери на калциевите канали). През последните години вниманието на изследователите бе насочено към системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Безспорен успех е масовото прилагане на фибринолитичната терапия при острия миокарден инфаркт, както и употребата на много кардиоинотропни медикаменти при болни с остра сърдечна недостатъчност. Въпреки успехите в медикаментозното лечение на острите състояния, безспорно за практическата медицина е много важно да се развива и обогатява терапията на хроничните състояния.

Голяма част от съкровените механизми на патогенезата на сърдечно-съдовите заболявания са изяснени или са в процес на изясняване, което дава възможност някои от тези механизми да бъдат таргетирани с медикаменти с цел удължаване на живота и намаляване на усложненията от основното заболяване. Много самостоятелни заболявания са главни рискови фактори за развитие на атеросклероза (артериална хипертония, дислипидемия, хипергомоцистеинемия, захарен диабет и др.) (фиг. 2), а според резултати от международни епидемиологични проучвания и доклади на СЗО атеросклерозата определя



Фиг. 1. История на медикаментозната терапия на сърдечно-съдовите заболявания.

високата болестност и смъртност по света, което налага приложението на агресивен подход за намаляване на риска.

Сред богатата гама медикаменти за лечение на сърдечно-съдовите заболявания, класът на бета-блокерите е известен като „златен стандарт в кардиопротекцията". Тъй като и познанията ни за терапевтични ползи, и броят на бета-блокерите се увеличи значително през последните години, през 2004 г. Европейската асоциация по кардиология (ESC) публикува експертен консенсусен доклад с препоръки за използване на бета-блокерите в практиката. Дълго време те бяха средство на първи избор при лечението на неусложнената артериална хипертония (наред с диуретиците), все още са приоритетни в групата на хемодинамичните антиисхемични медикаменти, те се класифицират като клас II антиаритмици и имат много други терапевтични индикации. Тяхното приложение може да се схематизира в следните направления:

- Коронарна болест
- Хипертония
- Аритмии
- Застойна сърдечна недостатъчност
- Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия (ХОКМ)
- Дисекираща аневризма
- Феохромоцитом
- Хипертиреоидизъм
- Профилактика на мигрена
- Есенциален тремор
- Страхови състояния
- Глаукома (локално)

Основният терапевтичен ефект на бета-блокерите е кардиопротекцията, която се дефинира като предпазване на кардиомиоцитите от токсичното влияние на катехоламините. Разширеното определение за кардиопротекция с бета-блокери включва:

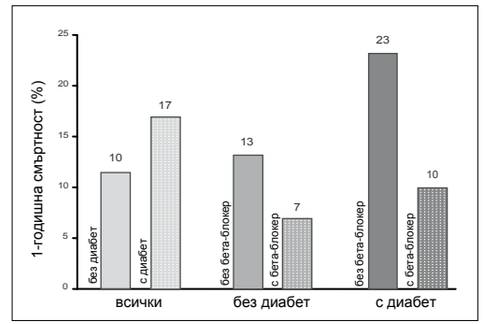
- При острите сърдечно-съдови събития - ограничаване на увредите и удължаване на преживяемостта на пациентите.
- При преживяно сърдечно-съдово събитие - предотвратяване на ново събитие и отсрочване на сърдечно-съдовите увреди от преживения инцидент.
- Кардиопротективните действия предпазват от първо сърдечно-съдово събитие на популационно ниво и сред високорискови лица с влошен рисков профил.

В резултат на кардиопротекцията смъртността от коронарна болест на сърцето (КБС) е понижена с 50% за периода 1968-1990 г.



Фиг. 2. Ендотелна дисфункция - обединяващо звено във връзката рискови фактори - заболявания като причина за развитие на атеросклероза.

В група от 31 ранни проучвания с бета-блокери след миокарден инфаркт се доказва значима редукция на смъртността (табл. 1). Успоредно с това се установява наличие при 22% от болните на левокамерна дисфункция или застойна сърдечна недостатъчност (СН), което поставя въпросът за избора на подходящ бета-блокер при пациентите след инфаркт и намалена левокамерна фракция на изтласкване.



Фиг. 3. Смъртност при болни след миокарден инфаркт. ББ - бета-блокер.

Въпреки някои предположения за влошаване на захарния диабет в хода на лечението на ИБС с бета-блокери, недвусмислено бе доказано, че бета-блокерите редуцират смъртността след миокарден инфаркт както при болни без, така и при пациенти със захарен диабет (фиг. 3). Някои от медикаментите от класа, когато се прилагат в терапевтични дози, могат да подтиснат контрактилитета и да влошат симптоматиката при болни с левокамерна дисфункция. Това е и причината за тестване на някои по-нови представители от групата на кардиоселективните бета-блокери при болни с исхемична левокамерна дисфункция.

Най-масово прилаганият бета-блокер в лечението на сърдечно-съдовите заболявания е кардиоселективният metoprolol. Той съществува както във форма с бързо освобождаване, така и като таблета с продължително освобождаване. Поради по-голяма сигурност и по-малко старнични ефекти се препоръчва прилагане на медикаменти с усдължено освобождаване с еднократен или двукратен прием. Сред кардиоселективните бета-блокери през последните години се откроява metoprolol succinate (Betaloc ZOK®) – най-изследваният metoprolol, и bisoprolol (Concor®).

Metoprolol succinate CR/XL (Betaloc ZOK®) е уникален по своята фармакокинетика поради съдържание в таблетата на микропелети, които гарантират бавно константно освобождаване на медикамента с продължителност около 20 часа. Това рефлектира върху клиничните резултати и терапевтичното приложение. Най-ясно тези особености се описват от д-р Пер Омвик при съпоставителен анализ на плазмените концентрации на бърз metoprolol и Betaloc ZOK®. Това проучване доказва, че е възможно дозата на Betaloc ZOK® да бъде намалена при гарантиране на съизмерим терапевтичен ефект, по-продължителна бета-блокада при по-ниски плазмени концентрации и намалена честота на страничните ефекти (фиг. 4). Проучването на д-р Пер Омвик определя и терапевтичните еквивалентни дози бърз metoprolol 100 мг = Betaloc ZOK® 50 мг, или ефектът на metoprolol 2 x 50 мг = Betaloc ZOK® 50 мг, приложен еднократно дневно.

Betaloc ZOK® притежава васички големи индикации за приложение на бета-блокерите – лечение на артериалната хипертония, на надкамерни ритъмни нарушения, на ангина пекторис, на миокарден инфаркт, профилактика срещу повторен инфаркт и за лечение на застойна СН при левокамерна дисфункция. Това е единственият metoprolol, индициран за лечение на болни със СЗН. Той е един от четирите бета-блокери, които според ръководството на ESC за лечение на ЗСН е разрешен за приложение при тези болни (табл. 2).

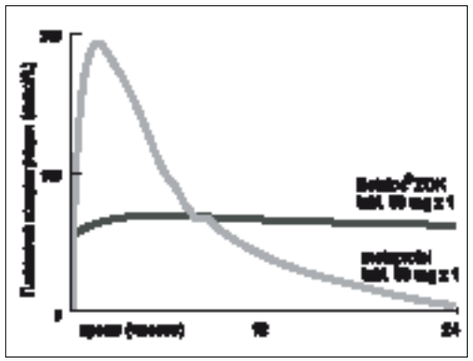
Извън големите студии за доказване на ефекта му при болни с ИБС, MERIT HF (Metoprolol CR/XL Randomized Interventon Trial in Congestive Heart Failure) е проучване с голяма практическа значимост. В проучването се доказва, че, приложен в доза до 200 мг, Betaloc ZOK® намалява: общата смъртност с 34% (фиг. 5), внезапната смъртност с

	Проучвания с бета-блокери, приложени рано след миокарден инфаркт	СН в проучванията с бета-блокери, приложени рано след миокарден инфаркт
Обща смъртност	0.77 (0.69, 0.85)	0.79 (0.65, 0.96)

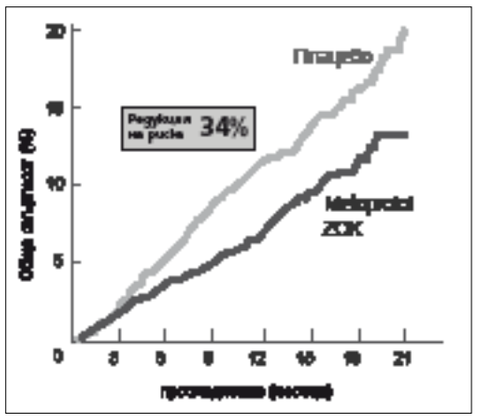
Табл. 1. Редукция на смъртността в мета-анализ на проучвания с бета-блокери, прилагани при болни след миокарден инфаркт.

41%, сърдечната смъртност с 38%, смъртността от влошаваща се СН с 49% и болничния престой при болни със СН NYHA клас II с 58%. Особено интересни са резултатите от подгруповия анализ при болни със значимо понижена левокамерна фракция на изтласкване (<25%). При тези болни се установява намаляване на общата смъртност с 39% и на внезапната смъртност с 45% (фиг. 6). При болни със застойна СН се препоръчва постепено титриране на дозата от 12,5 мг/ден до максимална доза от 200 мг дневно.

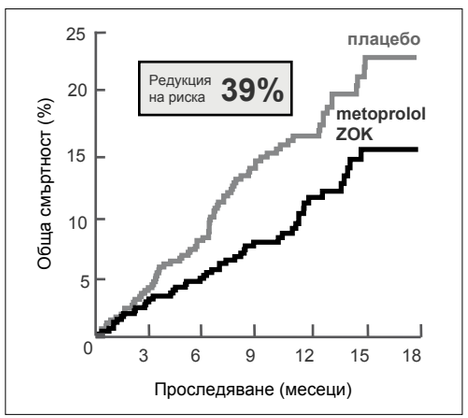
Сред кардиоселективните бета-блокери най-висока е кардиоселективността на nebivolol, следван от bisoprolol (Concor®). Bisoprolol притежава изключително високо съотношение бета$_1$/бета$_2$-селективност (фиг. 7). Той може да се причисли към нискодозираните високоселективни бета-блокери. Бета-блокерите заемат важно място в терапията на ИБС. В препоръките на ACC/AHA те са на първо място в групата на хемодинамичните лекарства за лечение на стабилната ангина (фиг. 8). За налагането на тази индикация на приложение е допринесъл и медикаментът bisoprolol (Concor®). Той е тестван в проучването TIBBS (The Total Ischemic Burden Bisoprolol Study), където се доказва, че намалява повече честотата на исхемичните епизоди, отколкото nifedipine retard (фиг. 9). Това проучване показва, че пациенти без исхемични епизоди са с по-добра преживяемост, отколкото тези с регистрирана миокардна исхемия, като тези с над 6 исхемични епизода са с най-голяма честота на сърдечно-съдови събития. Оптимален ефект върху редукцията на ST-сегментната депресия и двойното произведение (сърдечна честота х систолно АН) се постига с прилагане на bisoprolol (Concor®), 10 мг, като високата доза е по-подходяща при лица с физическо натоварване. Подобно на другите бета-блокери, bisoprolol (Concor®) значимо намалява честотата на ангинозните епизоди след 12-месечно лечение.

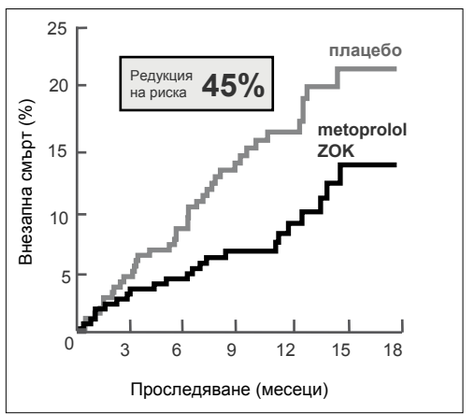


Фиг. 4. Разлики в плазмените концентрации на metoprolol-бърз и Betaloc ZOK.



Фиг. 5. Практически препоръки за приложение при ЗСН. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF).





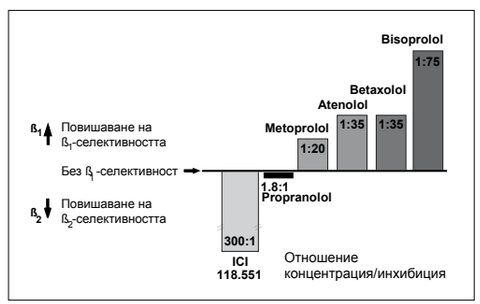
Фиг. 6. MERIT-HF. Субгрупа с тежка СН (клас III/IV по NYHA), ФИ <25% (2000 г.).

Бета-блокер	Първа доза (mg)	Повишение (mg/дневно)	Целева доза (mg/дневно)	Титрационен период
Bisoprilol	1.25	2.5; 3.75; 5; 7.5; 10	10	Седмици - месец
Metoprolol succinate CR/XL	12.5 / 25	25; 50; 100; 200	200	Седмици - месец
Carvedilol	3.125	6.25; 12.5; 25; 50	30	Седмици - месец
Nebivolol	1.25	2.5; 5; 10	10	Седмици - месец

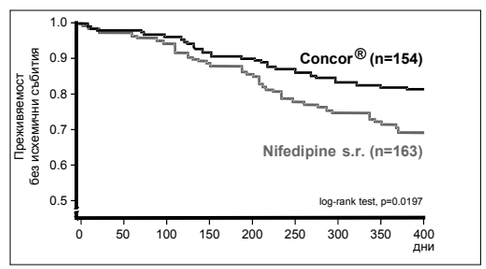
Табл. 2. Разрешени бета-блокери при болни със сърдечна недостатъчност и левокамерна дисфункция.

Предимствата на bisoprolol (Concor®) в групата на кардиоселективните бета-блокери са свързани с липсата на повлияване на съпротивлението на горните дихателни пътища. За разлика от atenolol, bisoprolol (Concor®) не увеличава това съпротивление при съпоставим контрол на сърдечната честота (фиг. 10). По този начин кардиопротекция при болни с дихателни нарушения може да се провежда с bisoprolol (Concor®) поради наличните клинични доказателства. Разполагаме и с убедителни данни за намаляване на сърдечната смърт и нефатален миокарден инфаркт при болни, подложени на некардиохирургична интервенция, лекувани с bisoprolol (Concor®) (проучване DECREASE (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography)) (фиг.11). Bisoprolol (Concor®) намалява с 90% релативния риск при периоперативното му приложение.

Bisoprolol (Concor®) е вторият нискодозиран високоселективен бета-блокер, разрешен за употреба при болни със застойна СН и левокамерна дисфункция (табл. 2). Студията CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) доказва, че bisoprolol (Concor®) намалява общата смъртност с 34%, внезапната смърт с 44%, хоспитализациите по повод влошаваща се СН с 36%. Преди няколко месеца приключи и проучването CIBIS III. В него се тества тезата, че ефектите от приложението на bisoprolol (Concor®) преди ACE-инхибитор при болни със застойна СН са поне толкова добри, колкото и ефектите от прилагането на ACE-инхибитор преди бета-блокера при тези пациенти. Болните в проучването са със застойна СН II-III клас по NYHA и левокамерна систолна диосфункция с ФИ <35%. CIBIS III установява, че ранното прилагане на bisoprolol (Concor®) при пациенти със застойна СН преди ACE-инхибитор и късното прилагане на bisoprolol (Concor®) след включване на ACE-инхибитор в терапията на тези болни са с еднакви резултати по отношение на честотата на сърдечно-съдовите събития (фиг. 12, 13). Вероятно резултатите от проучването CIBIS III ще дадат отражения върху позиционирането в бъдещите клинични препоръки на



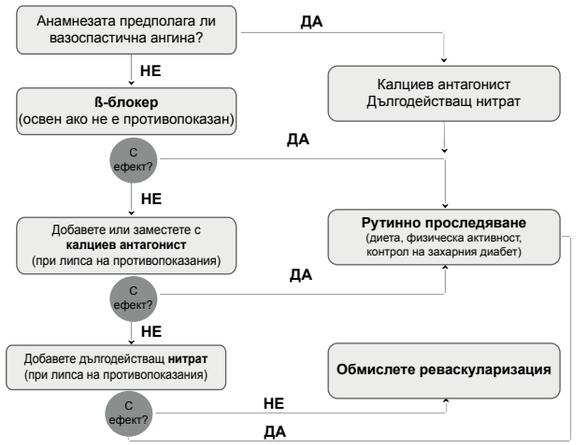
Фиг. 7. Бета-селективност на ралзичните бета-блокери.



Фиг. 9. TIBBS: Проследяване на свободната от исхемични събития преживяемост до появата на първи исхемичен инцидент.

бета-блокерите при болни със застойна СН. През последното десетилетие бета-блокерите стремително се изкачват нагоре в терапевтичната схема при застойна СН – от напълно забранени медикаменти преди, днес те се нареждат след АСЕ-инхибиторите с/без диуретик, а след публикуване на студията CIBIS III bisoprolol (Concor®) може да се обсъжда и като алтернатива на АСЕ-инхбитора при болните със СН клас II-III по NYHA и левокамерна дисфункция.

Освен в конвенционалната терапия, bisoprolol (Concor®) може да се прилага с успех и при болни със захарен диабет поради несигнификантни метаболитни промени при продължително лечение с максимална доза от 10 мг дневно.

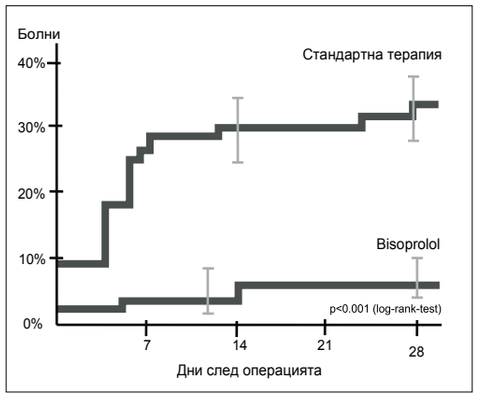


Фиг. 8. Алгоритъм за приложение на хемодинамична антиисхемична терапия при болни със стабилна ангина (J Am Coll Cardiol. 2003; 41:159-168).

Изследователи и терапевти през последните десетилетия таргетират системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Целта на прилаганата медикация с АСЕ-инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери (АРБ) и на новия клас ренинови блокери е да се намали нивото или активността на ангиотензин II (фиг. 14), чиито негативни органо-увреждащи ефекти върху кръвоносните съдове, сърцето, мозъка, бъбреците и очите са добре изучени.

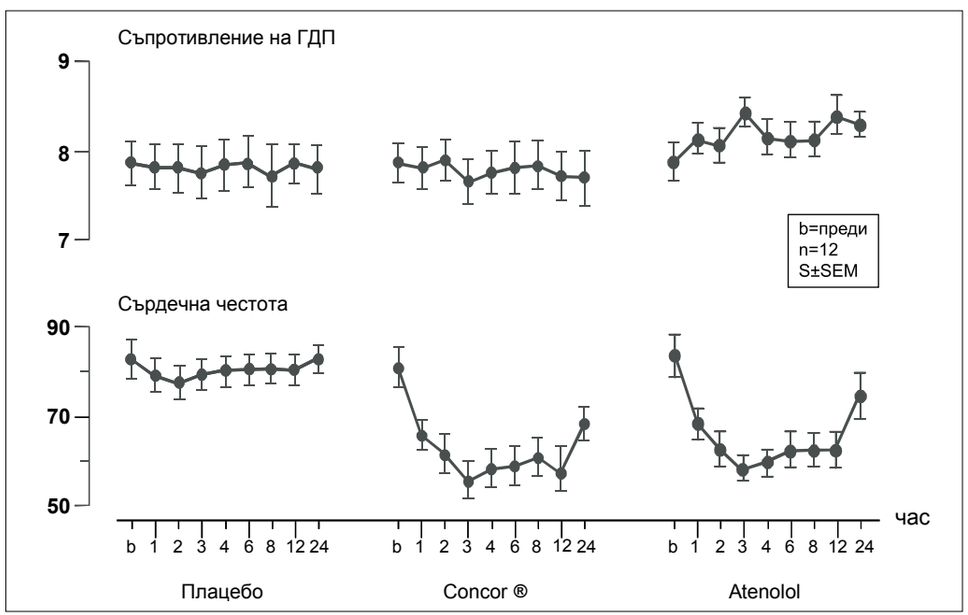
Независимо че първоначално най-масово прилаганите медикаменти, влияещи върху РААС (АСЕ-инхибиторите), са използвани като антихипертензивни лекарства, първоначалните големи клинични проучвания доказват тяхната ефективност при болни със сърдечна недостатъчност и подтисната систолна функция. По-късно се набират данни за ефектите им при болни след миокарден инфаркт, стабилна коронарна болест на сърцето и артериална хипертония.

Още в JNC 4 (1993 г.) се споменава, че АСЕ-и могат да се прилагат като първа линия на лечение при неусложнена хипертония, но тогава са липсвали данни за намаляване на болестността и смъртността. Едва след обработване на данните от много клинични проучвания, доказващи ползите от АСЕ-и, през 2003 г. са публикувани докладите на JNC 7 и на Европейската асоциация по кардиология и по хипертензиология (ESC/ESH), където АСЕ-и се поставят наред с диуретици, бета-блокери, калциеви антагонисти и АРБ за начало на лечението на АХ. През 2000 г. Агенцията по храните и лекарствата на САЩ (FDA) разшири индикациите за приложение на АСЕ-и (табл. 3).

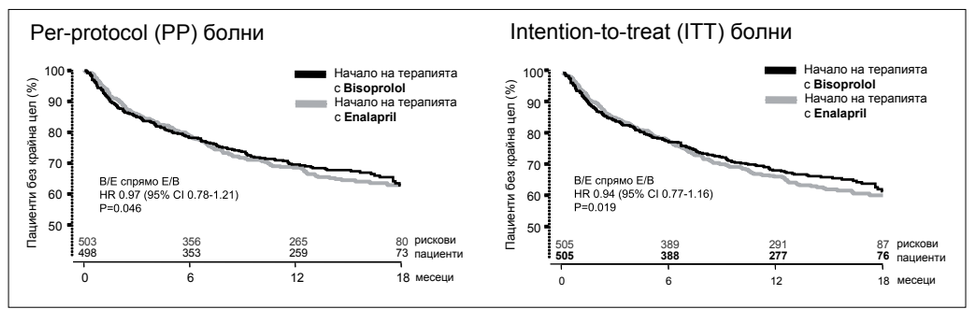


Фиг. 11. Редукция на сърдечно-съдовите инциденти при болни на лечение с Bisoprolol (Concor).

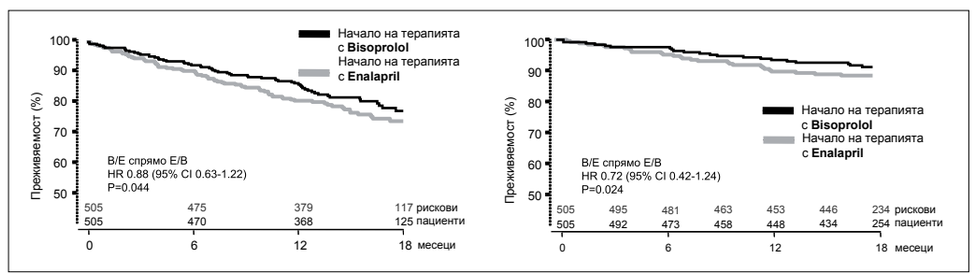
Установява се, че класовият ефект на АСЕ-и е свързан само с намаляване на артериалното налягане, а всички останали ползи са индивидуализирани за различните представители на класа. Най-масово прилаганият АСЕ-и е enalapril. Той е с най-много проучвания, изследвания и наблюдения. При терапия с enalapril оптимален е балансът цена-ефект, поради което той е най-масово прилаганият АСЕ-и по света (над 50% от прескрипциите на АСЕ-и, за България около 80% от прескрипциите). Enalapril се съхранява трудно, лесно хидролизира до enalaprilat, поради което трябва да бъде съхраняван в опаковка с двойно алуминиево фолио. Първият български enalapril, произведен според световните стандар-



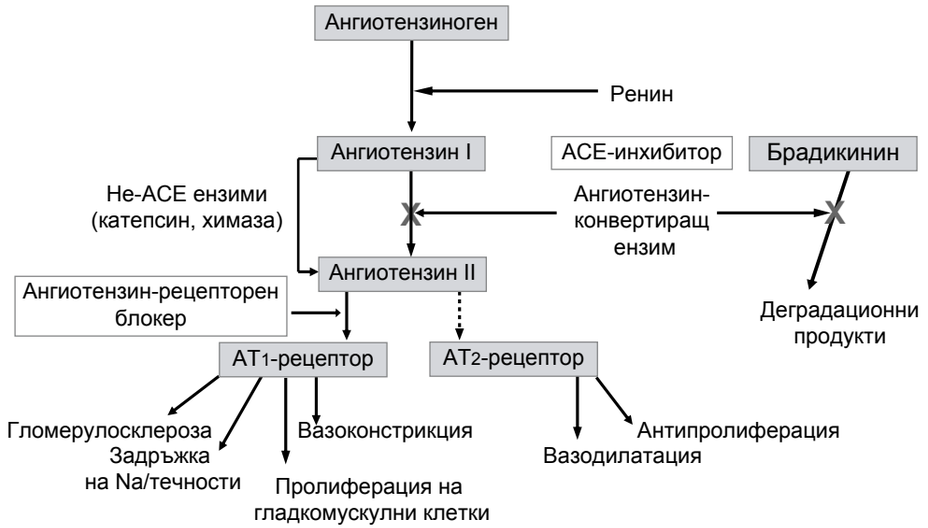
Фиг. 10. Bisoprolol (Concor): бета$_1$-селективност и белодробна функция при пациенти с ИБС и ХОББ.



Фиг. 12. CIBIS III: липса на разлики в крайните цели при двете групи на проучването.



Фиг. 13. CIBIS III: без разлики в преживяемостта в групите с Enalapril и Bisoprolol.



Фиг. 14. РААС и терапевтични интервенции.

ти, е Renapril®, който е добре познат сред медикаментите за лечение на сърдечно-съдовата система.

В групата на АСЕ-и е и ramipril. Уникалността на молекулата му произлиза от клиничните доказателства за повлияване на еволюцията на атеросклерозата.

Проучването HOPE анализира ефекта на ramipril (Tritace®) по отношение на сърдечно-съдовите събития при високорискови болни с коронарна болест на сърцето, от които едва 53% са с артериална хипертония. Проучването HOPE е крайъгълен камък в терапията на сърдечно-съдовите заболявания. За да се променят концепциите, бе необходимо да се анализират резултатите от подпроучването SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E). В SECURE се анализира ефектът на ramipril (Tritace®), 2.5 мг и 10 мг, сравнен с плацебо, върху еволюцията на прогресията на каротидната атеросклеротична плака. Това е първото проучване, което доказва, че АСЕ-и може да забави прогресията на атеросклерозата. Тестваният АСЕ-и ramipril (Tritace®) е с доказана ефективност при дозозависим ефект и оптимално забавяне на атеросклерозата при прилагане на високите дози от 10 мг ramipril (Tritace®) (фиг. 15).

На европейския пазар има различни форми на ramipril. В проучване на PHAST (2004 г.) са анализирани оригиналният ramipril (Tritace®) и медикаменти на Haxal, Sandoz, Ratiopharma и Basics. Анализите доказват лоша стабилност на медикаментите на споменатите фирми – по-лоша стабилност с непредвидим модел на разграждане. Безспорно винаги оригиналните медикаменти са с по-добър ефект от генеричните форми, но при избора на генерична форма трябва да се съобразяваме с резултатите от клиничните сопоставителни наблюдения и клиничния опит.

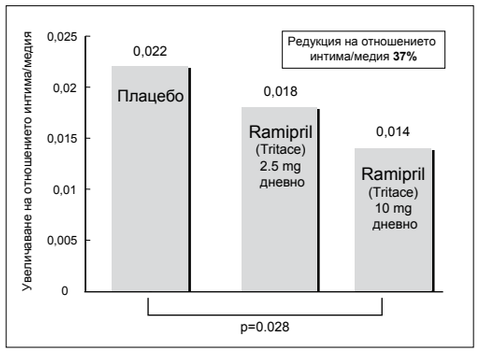
Артериална хипертония	Застойна СН	Левокамерна дисфункция	Профилактика на МИ, инсулт и СС смърт
Всички АСЕ-инхибитори	Captopril Enalapril Fosinopril Lisinopril Ramipril Quinapril	Captopril Enalapril Lisinopril Ramipril	Ramipril

Табл. 3. Индикации да приложение на АСЕ-и на FDA.

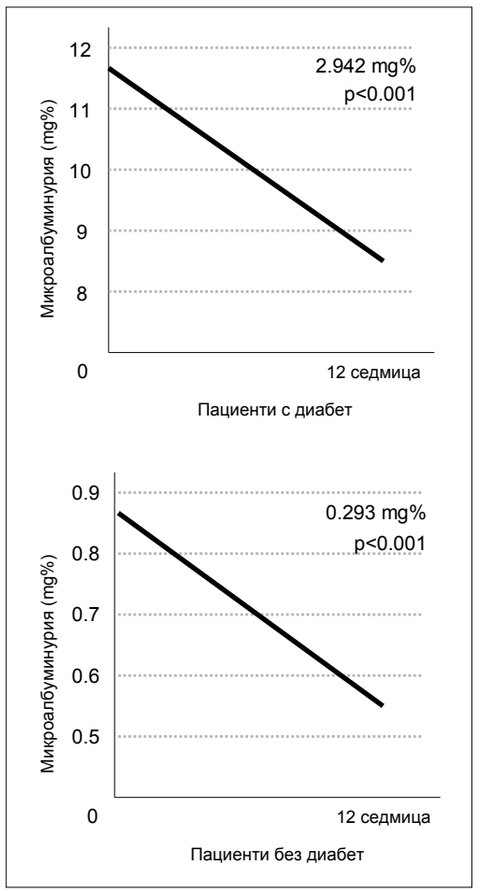
Първият еднократно дневно прилаган АСЕ-и е lisinopril. Той е добре познат в България. За първи път масово у нас навлезе генеричният lisinopril Diroton®. Lisinopril е тестван като еднократно дневно прилаган медикамент за контрол на артериалното налягане при хипертоници без да се променя нормалния циркаден ритъм. Той е медикаментът с най-добри анализи на индекса на плавност (SI), който отразява хомогенната редукция в денонощието на систолното и диастолното налягане.

Добре известен е ефектът на АСЕ-и, и в частност на lisinopril, по отношение на органната протекция – регресия на левокамерната хипертофия, кардиопротекция след ОМИ, повлияване на диабетната микро- и макроангипатия, профилактика на появата и забавяне на еволюцията на бъбречната недостатъчност, забавяне на прогресията на хипертоничната ретинопатия. Проучването LAURA (The Effect of Lisopress (Diroton) Treatment on Ambulatory Blood Pressure and MicroalbUmine Excretion in Patients with Essential HypeRtension and DiAbetes Mellitus) е проведено с lisinopril (Diroton®) и оценява ефекта на медикамента при болни с артериална хипертония и захарен диабет. Освен контрол на артериалното налягане, в проучването се доказва, че Diroton® редуцира микроалбуминурията (фиг. 16) и ретинопатията както при болните с диабет, така и при хипертоници без диабет. Ефектите от лечението при тези пациенти корелират с подобряване на качеството им на живот.

В групата на АСЕ-и е и медикаментът benazepril (Cibacen®), който се характеризира с много висока инхибиция на тъканния АСЕ. Той осъществява 24-часов антихипертензивен ефект (фиг.17). Медикаментът е с двоен път на елиминация, като се прилага в доза 10-20 мг дневно при болни с АХ и нормална бъбречна функция и в редуцурана доза 5-10 мг дневно при налична ХБН. При застойна СН се препоръчва постепено титриране на дозата от 2,5 мг до 20 мг дневно. Проучването BEST (Benazepril Efficacy and Safety Trial in HTA), проведено с 16 987 пациенти с АХ, доказва, че benazepril (Cibacen®) контролира диастолното АХ под прицелни стойности при 81% от пациентите при минимални отчетени странични ефекти (фиг.18). Fogari съпоставя benazepril с amlodipine и доказва съизмерими резултати относно контрола на АН, но с по-голяма честота на оток на глезените в групата, лекувана с калциевия антагонист. Най-честият страничен ефект на АСЕ-и е



Фиг. 15. SECURE: Tritace доказано забавя прогресията на атеросклеротичната плака.

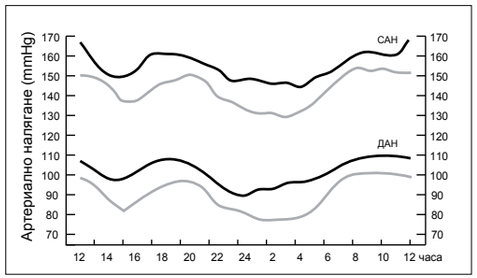


Фиг. 16. LAURA: промени в микроалбуминурията.

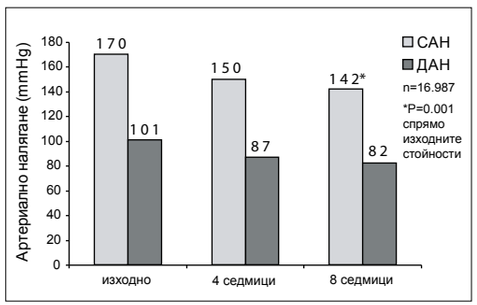
кашлицата, а при калциевите антагонисти – оток около глезените, чиято честота намалява при комбинацията между калциев антагонист и АСЕ-и. Извън контрола на АН, benazepril намалява левокамерната маса, протеинурията, забавя прогресията на албуминурията, удължава живота на бъбреците при болни с ХБН (проучване AIPRI) (фиг. 19). Експериментални проучвания сочат, че той подобрява ендотелната функция при хипертоници с доказана ендотелна дисфункция.

Сред АСЕ-и медикаментът с най-много данни за безопасност при болни с ХБН е fosinopril (Monopril®). Това е единственият АСЕ-и с фосфинова група и балансиран двоен компенсаторен път на елиминация. При намаляване на бъбречния клирънс се увеличава чернодробната елиминация на медикамента. Задълбочаването на съществуваща чернодробна дисфункция причинява увеличено излъчване на медикамента през бъбреците. Еднократният дневен прием на fosinopril (Monopril®) осигурява контрол на артериалното налягане при лека до умерена АХ, което е съпроводено с намаляване на честотата на хипертоничните пикове. Проучванията FOPS (Fosinopril in Old Patients Study) и FISH (Fosinopril in Isolated Systolic Hypertension) доказват антихипертензивната ефективност на fosinopril (Monopril®) при пациенти със систолно-диастолна АХ. Счита се, че медикаментът е особено полезен при възрастни хипертоници, тъй като при около 30% от тях е намален креатининовият клирънс.

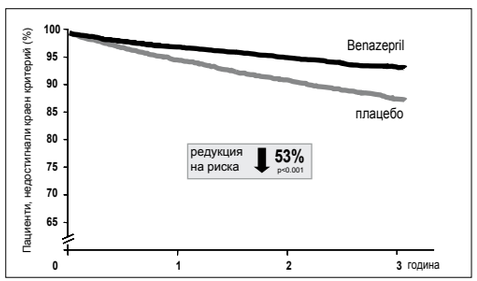
В проучването PHYLLIS (The Plaque HYpertension Lipid-Lowering Italian Study) се тестват ефектите на fosinopril (Monopril®) и на pravastatin (Lipostat®) върху прогресията на дебелината интима-медия (IMT) и се доказва, че комбинираната терапия с АСЕ-и и статин отчетливо забавя прогресията на IMT за разлика от контролната група, лекувана с диуретик. Анализаторите на проучването считат, че ползите от fosinopril (Monopril®) се дължат на фосфиновата група в молекулата на АСЕ-и и на значимата тъканна и миокардна тропност на медикамента. При неоптимален антихипертензивен ефект към монотерапията с fosinopril (Monopril®) може да се добави хидрохлоротиазид (HCTZ) във фиксираната комбинация Monozide®, чието прилагане осигурява терапевтичен отговор при 89% от болните (фиг. 21). Monozide® не намалява серумните електролитни нива.



Фиг. 17. Benazepril осигурява 24-часов контрол без промяна на циркадния ритъм.

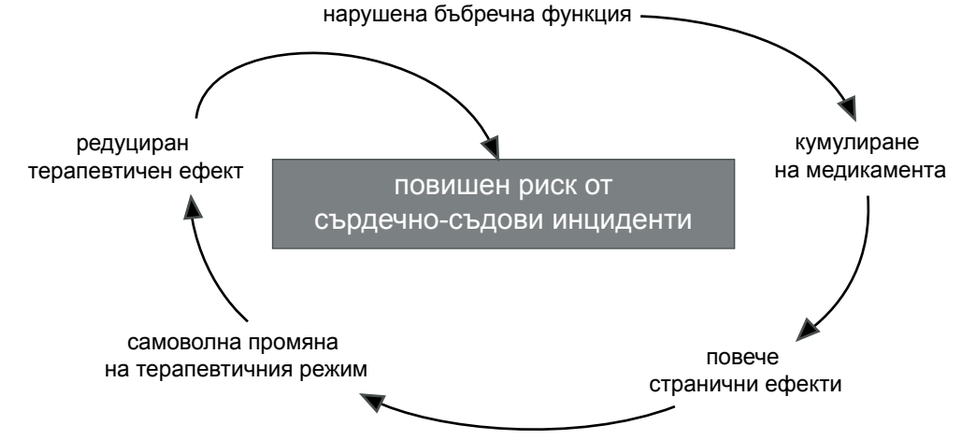


Фиг. 18. BEST - Benazepril Efficacy and Safety Trial in HTA.



Фиг. 19. AIPRI - бъбречна преживяемост сред пациентите с ХБН. Benazepril удължава преживяемостта.

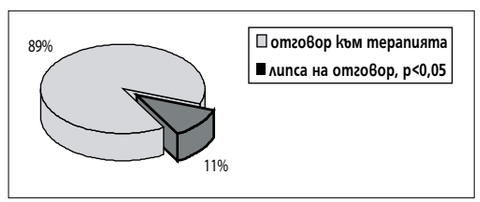
Концепцията за комбинирана антихипертензивна терапия е добре формулирана в препоръките на ESC/ESH за лечение на АХ от 2003 г. (фиг. 22). Най-често прилаганите комбинации с АСЕ-и са АСЕ-и и тиазиден диуретик и АСЕ-и и калциев антагонист. Първоначално в стартегията за комбинирана терапия се появява комбинацията от АСЕ-и и HCTZ. Тази комбинация е и първата масово прилагана фиксирана антихипертензивна комбинация с АСЕ-и. Тази комбинация е логична, тъй като ефектите на двата антихипертензивни медикамента се потенцират. Диуретикът, чрез своето действие на понижаване на циркулиращия обем, активира РААС, която се подтиска от АСЕ-и. Първата фиксирана комбинация от enalapril и HCTZ е добре позната в България (Co-Renitec). Фиксираната комбинация от 20 мг enalapril и 12,5 мг HCTZ намалява систолното АН с 29 mmHg и диастолното АН с 20 mmHg (фиг 23). В сравнение с монокомпонентите, комбинацията контролира АН под прицелни стойности при 68% от пациентите, а отговорилите на лечението са 85%. В сравнителен анализ е установено, че нормално АН се достига в най-голям процент при комбинацията от enalapril 20 мг + HCTZ 12,5 мг и резултатът е по-добър, отколкото при по-високата доза на диуретика (enalapril 20 мг + HCTZ 25 мг) (фиг. 24).



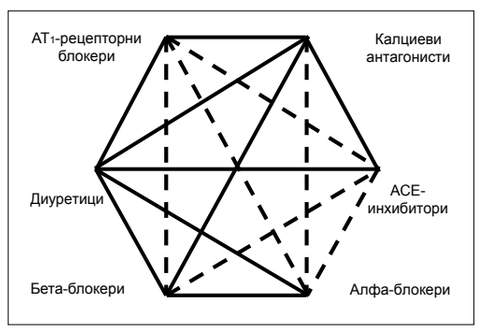
Фиг. 20. Връзка между сърдечно-съдовия риск и нарушената бъбречна функция.

Съвременната хипертензиология се развива през последните десетилетия благодарение и на въвеждането на АРБ в практиката. От алтернатива на АСЕ-и при контраиндикации за приложение на последните, днес АРБ навлизат все по-масово в терапията на АХ и застойната СН. АРБ действат чрез блокиране на ангиотензин II-рецепторите AT_1 и насочват ангиотензин II към AT_2-рецепторите (фиг. 25). Независимо че действат по различен механизъм от АСЕ-и, АРБ имат еднакъв с АСЕ-и клиничен ефект – намаляване на АН, забавяне на атеросклерозата, подобряване на ендотелната дисфункция, намаляване на левокамерната хипертрофия и осъществяват кардиопротекция.

Сред АРБ медикаментът с най-много пациенто-години, анализирани в клинични проучвания, е telmisartan (Micardis®). Той се характеризира с много високи ТР-отношения – 92% за САН и малко под 100% за ДАН, което гарантира 24-часов терапевтичен ефект.



Фиг. 21. Ефикасност на Monozide.

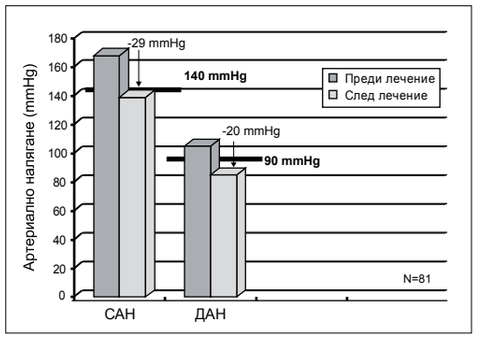


Фиг. 22. Възможни комбинации между различните антихипертензивни класове.

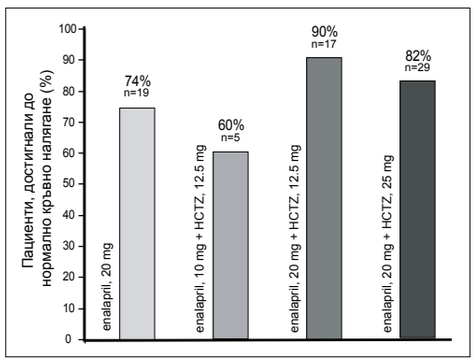
Сред изследваните АРБ той има най-дълъг полуживот. Telmisartan (Micardis®) гарантира добър контрол на артериалното налягане в ранните сутрешни часове и осигурява клинична и статистически значима редукция на САН и ДАН с дозировка веднъж дневно, осигурява пълен 24-часов контрол на артериалното налягане, в доза от 80 мг осигурява контрол на артериалното налягане и по време на последните 6 часа на дозовия интервал, притежава ефективност поне толкова добра, колкото и други водещи антихипертензивни медикаменти.

През последните години се наблюдава странно развитие на поведението на лекарите по света към калциевите антагонисти. Докато преди около 10 години те са заемали до 40% от лекарствата при болните с АХ, след 1997 г. се наблюдава спад на тяхното прилагане в практиката, а през последните няколко години отново се установява тенденция към по-масово приложение на представителите на класа. За тези флуктуации на прилагане има значение и появата на нови поколения и представители на класа. Докато преди години са изписвани предимно бързи форми на калциеви антагонисти, днес се препоръчва използване на медикаменти с пролонгирано освобождаване с еднократен или двукратен дневен прием и гарантиране на 24-часов терапевтичен ефект.

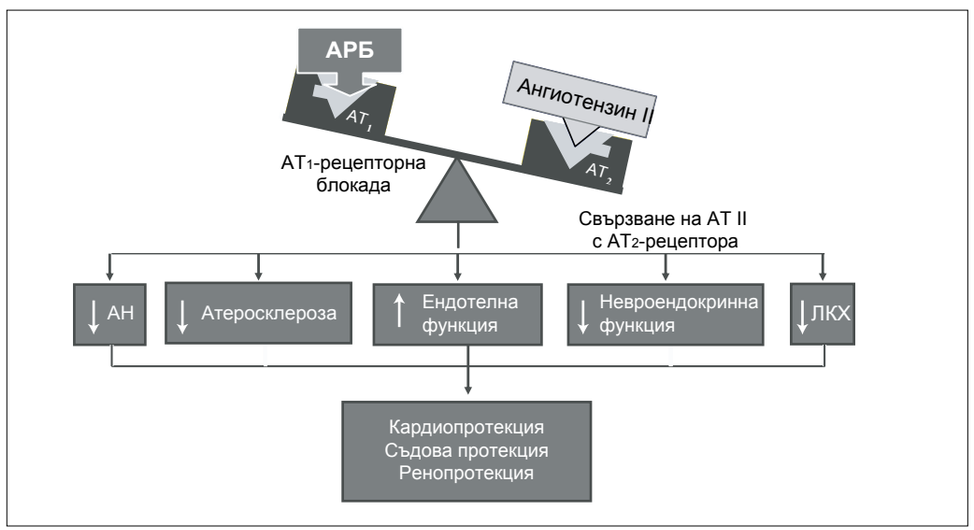
Калциевите антагонисти се разделят на 3 основни групи и на 3 поколения (табл. 4).



Фиг. 23. Co-Renitec понижава систолното и диастолното кръвно налягане.



Фиг. 24. Нормотония достигат 90% от пациентите, получаващи Co-Renitec.



Фиг. 25. Терапевтична ефективност от приложението на АРБ.

Според международните препоръки за лечение на АХ (JNC VII 2003, WHO/ISH 2003, ESH/ESC 2003) те се прилагат при следните индикации:

- Лечение на АХ (особено при възрастни пациенти и изострени състояния)
- Лечение на ангина пекторис
- Лечение на мозъчно-съдова исхемия (вкл. каротидна атеросклероза)
- Диастолна левокамерна дисфункция ± СН
- Идиопатична хипертрофична КМП
- Синдром „Х“
- Ангина пекторис – тип Принцметал
- Кокаинова кардиомиопатия
- Хипертония при диабет ± диабетна кардиомиопатия
- Атрио-вентрикуларна нодална риентри тахикардия
- Хипертония при бременност

Извън антихипертензивния си ефект, някои представители на класа притежават и други тъканни протективни ефекти:

- Регресия на левокамерната хипертрофия
- Регресия на артериоларно и артериалното ремоделиране
- Повишение на артериалната разтежимост
- Подобрение на ендотелната функция
- Антиоксидантни ефекти
- Антиадренергични ефекти
- Антиатерогенни ефекти
- Симпатико-модулиращи свойства

Сред масово прилаганите антихипертензивни медикаменти, класът на калциевите антагонисти е с най-мощен ефект върху периферното съдово съпротивление.

Безспорен фаворит в класа е nifedipine, медикаментът с най-дълга история и най-много опит и клинични проучвания. Днес бързите форми не се препоръчват за приложение и всички опити и студии за доказване на безопасност се провеждат с ретардни медикаменти или с пролонгирано действие. Най-голям опит в България има с Corinfar retard (nifedipine ret). При позиционирането на медикамента трябва да се съобразяваме с плазмените концентрации на различните форми на nifedipine (фиг. 26). Най-често изборът на ретарден нифедипин се обуславя от оптималното съотношение цена-ефект на медикамента и от някои доказани качества при лечение на АХ:

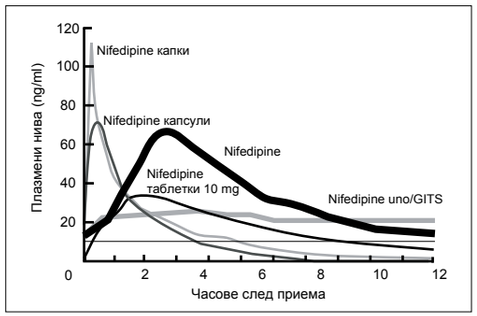
– метаболитно неутрални (вкл. и по отношение на пикочната киселина);
– нефропротекция;
– не предизвикват задръжка на Na^+ и вода;
– причинява начален диуретичен отговор след прием;
– при продължително лечение води до регресия на хипертрофираната лява камера.

Сред групата на дихидропиридиновите калциеви антагонисти медикаментът с най-много клинични индикации е най-значимият представител на трето поколение – amlodipine (Norvasc). Това е калциевият антагонист с най-дълъг плазмен полуживот (фиг. 27), което гарантира 24-часов стабилен терапевтичен ефект.

Група	Поколение			
	Първо	Второ		Трето
		Нови форми	Нови препарати	
Дихидропиридини	Нифедипин Никардипин	Нифедипин SR Нифедипин GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Израдипин Нимодипин Низолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин
Бензотиазепини	Дилтиазем	Дилтиазем SR		
Фенилалкиламини	Верапамил	Верапамил SR	Галопамил*	

Табл. 4. Класификация на калциевите антагонисти. * Не се прилага в практиката.

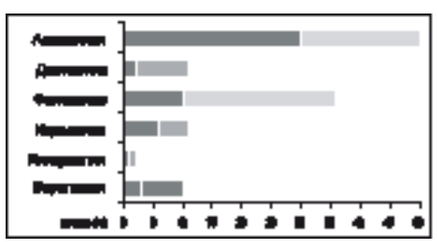
Анализи на двойно-слепи рандомизирани плацебо-контролирани проучвания доказват антихипертензивна ефикасност дори при тежка хипертония (фиг. 28). Проучването PREVENT анализра ефекта на amlodipine (Norvasc) върху прогресията на атеросклерозата и честотата на клиничните инциденти и доказва значима редукция на хоспитализации по повод нестабилна ангина и на големите процедури в групата на лечение с amlodipine (Norvasc) (фиг. 29). Проучването CAPARES (Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study) доказва, че amlodipine (Norvasc) намалява необходимостта от повторна PCI без да се регистрира промяна в рестенозите (фиг. 30).



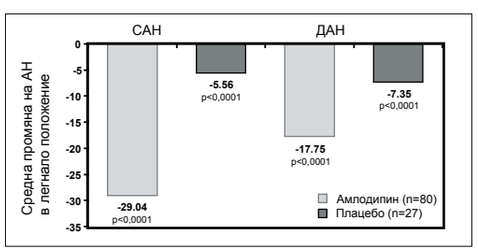
Фиг. 26. Място на Corinfar Retard в лечението на артериалната хипертония.

Най-значимите резултати по отношение на клиничното приложение на amlodipine (Norvasc) идват от приключилото преди месеци проучване ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial), което съпоставя антихипертензивната и профилактичната ефикасност на amlodipine (Norvasc) и атенолол при хипертоници с повече от 3 други рискови фактори за кронарна болест. В антихипертензивното рамо на проучването са включени 19257 хипертоници. При минимална разлика в контрола на систолното и диастолното АН в полза на amlodipine (Norvasc) се регистрира значима редукция на общата смъртност, сърдечно-съдовата смърт и фаталния и нефаталния инсулт (фиг. 31). Стратегията за лечение на АХ с калциев антагонист е толкова добра, колкото и стандартната до преди няколко години стратегия за лечение с бета-блокер. В това проучване се доказват големите ползи от комбинацията калциев антагонист + АСЕ-и и предимствата на тази комбинация пред комбинацията бета-блокер + диуретик. Ако към метаболитно неутралната комбинация от калциев антагонист и АСЕ-и се добави и статин при хипертоници с повече от 3 други рискови фарктори, честотата на фаталния МИ и нефаталната коронарна болест могат да се намалят с 48% в сравнение със стратегията бета-блокер + диуретик.

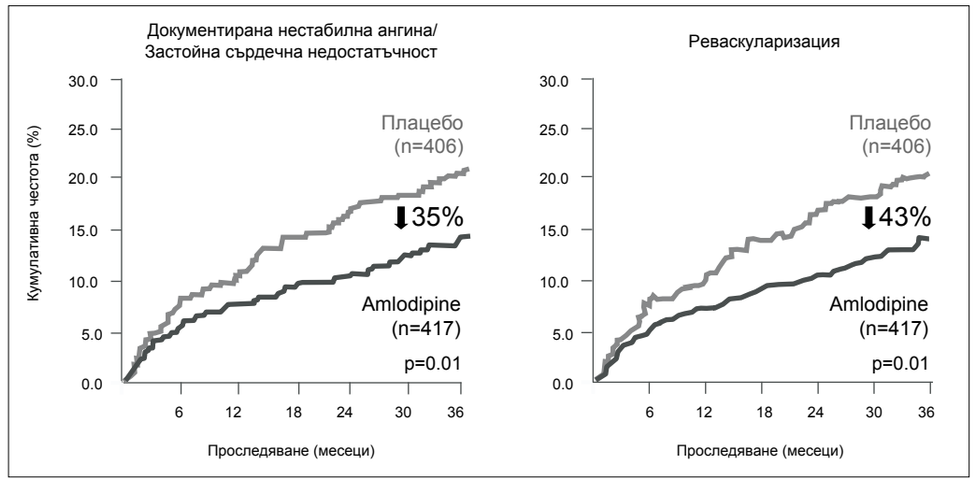
Медикаментите с най-значим ефект по отношение на контрола на риска при високорискови болни и пациенти с атеросклеротична болест са статините. Те намаляват коронарния риск както прилагани при първична, така и при вторична прифлактика. В групата статини, тествани за първична профилактика, са lovastatin, pravastatin и atorvastatin (проучвания WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS и ASCOT). Първите генерични статини в България са lovastatin и pravastatin. Lovastatin намалява липидните параметри както следва: общ холестерол със 17-32%, LDL-холестерол с 24-40%, триглицеридите с 10-20% и повишава нивото на HDL-холестерола с 5-10%. Проучването AFCAPS/TexCAPS тества ефекта на lovastatin, прилаган в доза 20-40 мг, и установява редукция на LDL-холестерола с 25% (достигане на стойности от 2,96 mmol/l) и повишение на HDL-холестерола с 6% (достигане на стойности над 1,02 mmol/l). Тези резултати корелират с 37% редукция на релативния риск (намаление на честота на остри инфаркти, нестабилна нагина, нужда от коронарни реваскуларизации, на сърдечно-съдовите усложнения) (фиг. 32). В терапията на сърдечно-съдовите заболявания в България прави впечатление занижената степен на прилагане



Фиг. 27. Плазмен полуживот на амлодипин и други калциеви антагонисти.



Фиг. 28. Амлодипин при пациенти с тежка форма на хипертония.



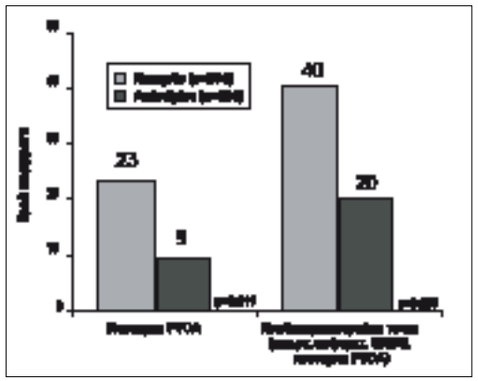
Фиг. 29. PREVENT: Хоспитализации по повод на нестабилна ангина и големи съдови инциденти.

на статини дори и при високорисковите болни и при пациентите с доказана коронарна болест. В някои случаи се прилагат ниски дози от тези медикаменти и не се постига желания терапевтичен и профилактичен ефект.

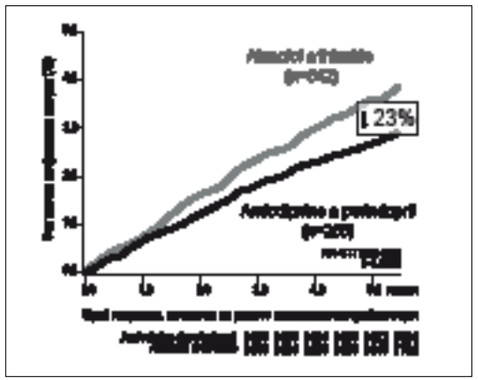
Особено интресни са резултатите от голямо национално проучване за оценка на поведението на лекари и пациенти при болни с висок коронарен риск. Програмата е наименована „Национална програма за поведението на пациентите и неговото влияние върху ефективността на лечението на пациенти с хипертония и/или дислипидемия" и е била проведена под егидата на ДКБ и Дружеството на общопрактикуващите лекари в страната. Целта на програмата е била: 1. Проследяване на изпълнението на препоръките за лечение и поведение на пациентите за продължителен период, и 2. Оценка на лечението и управление на заболяването на представителен брой пациенти с висок сърдечно-съдов риск и един рисков фактор. Програмата е проведена в София, Пловдив, Варна, Стара Загора и Плевен. В нея са проследени 600 пациенти за период от 6 месеца, лекувани от ОПЛ под наблюдение на кардиолози. Включени са пациенти с висок серумен холестерол, нуждаещи се от агресивна терапия за превенция на евентуални сърдечно-съдови усложнения или с налични атеросклеротична болест. В групата са били включени болни с артериална хипертония на комбинирана терапия. Препоръчвано е било прилагането на фиксирани комбинирани антихипертензивни медикаменти и е оценявана ефикасността и поносимостта на терапията. Оценяван е бил и ефектът на

Лечение	ОХол	LDL	HDL	ТГ	Поносимост
Смоли*	понижава 20%	понижава 15–30%	повишава 3–5%	неутрален или повишава	лоша
Никотинова киселина	понижава 25%	понижава 25%	повишава 15–30%	понижава 20–50%	лоша или задоволителна
Фибрати	понижава 15%	понижава 5–15%	повишава 20%	понижава 20–50%	добра
Probucol*	понижава 25%	понижава 10–15%	понижава 20–30%	неутрален	задоволителна
Статини	понижава 19–37%	понижава 25–50%	повишава 4–12%	понижава 14-29%	добра
Ezetimibe	-	понижава 18%	повишава 1%	понижава 8%	добра

Табл. 5. Ефекти на различните класове антилипидемични медикаменти върху липидните параметри. * Не се прилага в България.



Фиг. 30. CAPARES: Амлодипин намалява необходимостта от повторна PTCA.



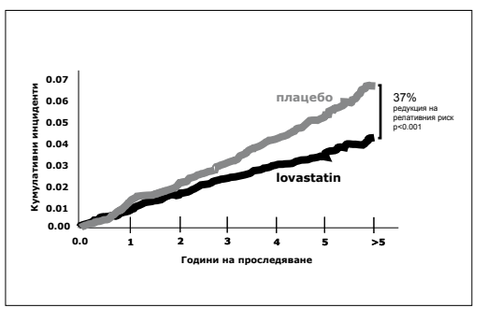
Фиг. 31. Фатален и нефатален инсулт.

антилипемичната терапия и е проследена динамиката в стойностите на липидните параметри. В програмата се установява добър контрол на артериалното налягане (под 140/90 mmHg), като стойностите се задържат под прицелните през целия период на наблюдение (фиг. 33). При липидния профил прави впечатление, че бързо се достигат по-ниски стойности на OXол, на LDL-хол и ТГ, но към края на проследяването се установява тенденция към връщане на параметрите към изходни нива (фиг. 34). Проучването установява, че пациентите с хипертония са склонни да приемат продължително своята антихипертензивна терапия, но, що се касае до антилипемичната терапия, болшинството преустановяват системната терапия. Това проучване поставя много важният въпрос за нуждата от непрекъсната работа с болните с дилипидемия и ролята на ОЛП за убеждаване на тези болни в необходимостта от системно продължително лечение на дилипидемията с цел да се поддържат стойностите на OXол, LDL-хол и ТГ под прицелните стойности. Такива програми и проучвания могат да допринесат за изграждане на национални стратегии за контрол на липидния риск при кронарно-болните пациенти или при високорискови болни.

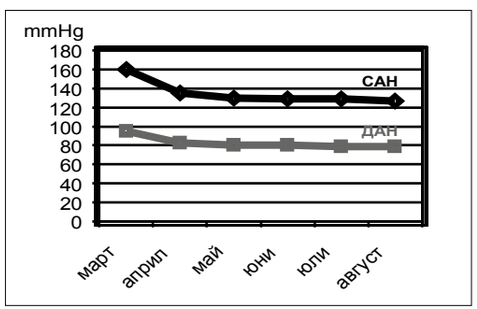
И докато болшинството лекари са убедени в ползата от лечението със статини, малко се обръща внимание на контрола на другите липидни параметри – HDL-хол и ТГ. Епидемиологични проучвания в САЩ установяват, че между 35% и 40% от популацията е с нисък HDL-хол и между 25% и 35% са с повишени ТГ.

Copenhagen Male Study доказа, че повишаването на ТГ над 2,45 mmol/L увеличава релативния риск 2,2 пъти (фиг. 35). В съвременната терапия при такива пациенти може да се включи и никотинова киселина.

Корекцията на ниските стойности на нивото на HDL-холестерола предлага алтернативен подход за редуциране на сърдечно-съдовия риск, независим от стойностите



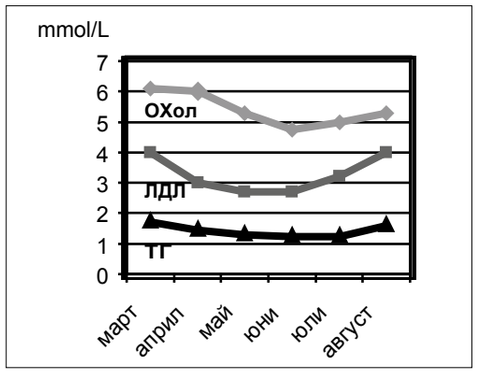
Фиг. 32. AFCAPS/TexCAPS: Фатален/нефатален миокарден инфаркт, внезапна смърт, НАП.



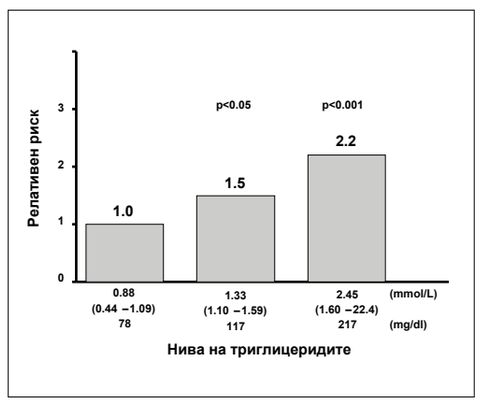
Фиг. 33. Динамика на артериалното налягане с приложената терапия.

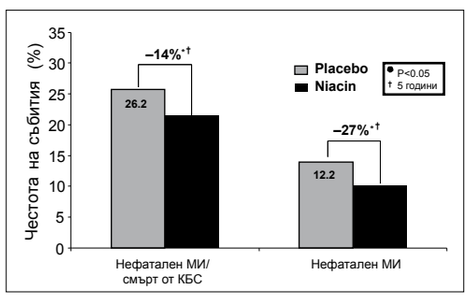
на LDL-холестерола, които могат да бъдат ниски или високи. Интервенции за коригиране на нивото на HDL-холестерола показват статистически достоверна и клинично изявена редукция на честотата на сърдечно-съдовите усложнения.

В някои клинични проучвания се оценява значението на никотиновата киселина за модифициране на сърдечно-съдовия изход, за която е известно, че оказва най-мощно действие относно повишаването на нивата на HDL-холестерола. Проучването Coronary Drug Project показва значимо подобрение на сърдечно-съдовите крайни точки, включващо 14% намаление на честотата на коронарната смъртност и миокардния инфаркт (p=0,05) при 4000 пациенти, преживели МИ (фиг. 36). Най-сериозно подобрение в прогнозата се открива при пациенти, лекувани с комбинация от никотинова киселина и статин. Клиничният опит HATS проследява приложението на тази комбинация при болни с ниско ниво на HDL-холестерол (<0,9 mmol/l), с или без допълнителното използване на антиоксидантна терапия. След 3-годишно лечение се наблюдават ангиографски доказателства за регресия на коронарната атеросклероза и 60-90% намаление на честотата на големите коронарни усложнения (p=0,03) (фиг. 37). Подобрението на клиничния изход, наблюдавано в HATS, е много по-подчертано в сравнение с други проучвания, в които се изследват резултатите от приложението само на статини, само на фибрати или само на никотинова киселина. Общо 6 са проучванията, които изследват ефектите от приложението на никотиновата киселина върху прогресията на атеросклерозата, 2 от тях включват пациенти с документирана коронарна болест и ниско изходно ниво на HDL-холестерола (HATS и ARBITER 2). ARBITER 2 Trial (2004) изследва ефектите от 12-месечно приложение на фармакологична форма на никотинова киселина с удължено освобождаване. Не се наблюдава значима прогресия на атеросклерозата при пациентите, лекувани с никотинова киселина под форма на препарат с дълго освобождаване. Специално внимание заслужават проучванията за намаляване на риска чрез комбинирано лечение с никотинова киселина и други групи антилипемични медикаменти - статини, фибрати, смоли или секвестранти на жлъчните киселини: HATS, FATS, CLAS, AFREGRS, UCSF-SCOR и др. Крайният резултат, който обединява тези клинични опити, е доказателството за сигнификантно редуциране на прогресията на атеросклерозата, както и поддържане на нейната регресия във времето. Маркирано намаление на сърдечно-съдовите усложнения (смърт, МИ или реваскуларизации във връзка с влошаваща се клиника) се открива в проучването FATS, което сравнява два лечебни режима: нико-



Фиг. 34. Динамика на общия серумен холестерол, LDL и триглицеридите за наблюдавания период.

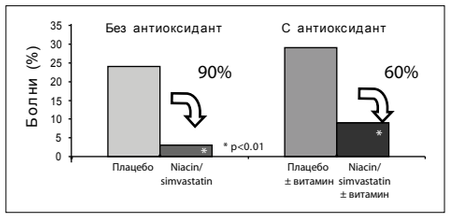




Фиг. 36. Coronary Drug Project.

Фиг. 35. Copenhagen Male Study. Релативен риск за развитие на КБС за 8-годишен период в зависимост от нивата на триглицеридите.

тинова киселина с холестипол и ловастатин с холестипол. Максималната препоръчвана доза на никотиновата киселина във форма с удължено освобождаване (2000 мг) в комбинация с ловастатин, 40 мг, води до увеличение на нивото на LDL-холестерола с 29%. Едновременно с това се установява, че същата комбинация може да доведе също така и до по-изразено понижаване на стойностите на LDL-холестерола (средно 45%), отколкото самостоятелното лечение със статин (средно 24,4%).



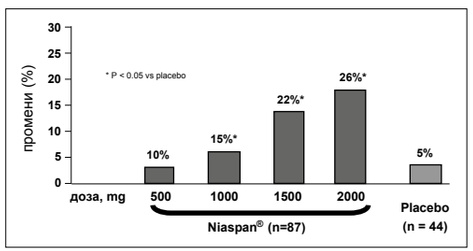
Фиг. 37. HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS): големи коронарни събития.

Няколко опита проучват продължителността на ефекта от приложението на никотинова киселина във форма с удължено освобождаване със средна дневна доза 2000 мг. Пациентите са проследявани средно 48 до 96 седмици. Данните показват значимо увеличение на стойностите на HDL-холестрола в сравнение с изходните, което се наблюдава до крайния срок на наблюдение – 96 седмици (p=0,001). Нивата на общия хорестерол, на LDL-холестерола и на Lp(a) също се променят в позитивна посока след 48 седмица от лечението (p= 0,001). Тази тенденция се запазва до края на наблюдението – 96 седмица. Степента на влияние върху нивата на HDL- и LDL-холестерола, както и върху триглицеридите, при използване на комбинирана терапия (никотинова киселина и статин) се запазва в хода на лечението до края на 96 седмица.

Съществуващите в момента международни препоръки все още не предвиждат включването на модификация на нивата на HDL-холестерола като първична цел на лечението. Налице са обаче достатъчно натрупани данни за важността на ролята на HDL-холестерола като фактор за формирането на сърдечно-съдов рисков профил. Включването на HDL-холестерола като една от основните цели в антилипемичното лечение със сигурност ще бъде следващата стъпка в контрола на сърдечно-съдовия риск.

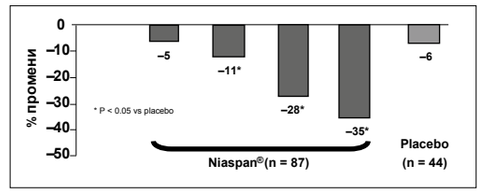
От няколко месеца в България е регистрирана единствената форма на никотинова киселина с удължено освобождаване - Niaspan (фиг. 38, 39), която се препоръчва за комбинирано приложение със статини и при която клининичните и лабораторните ефекти се отичтат при прилагане на дози над 1 грам. Особеност при никотиновата киселина е по-специалният протокол на приложение, според който се налага постепенно повишаване на дозата, за да се избегнат някои нежелани странични ефекти, които притесняват пациентите – например флаш, който обаче бе много по-чест при лекуваните с бързите форми на никотинова киселина.

През последните години бяха натрупани и редица експериментални данни за ефекта на омега-3-полиненаситените мастни киселини в профилактиката на сърдечно-съдовите заболявания. Мастните киселини (МК) са деривати от хидролизата на прости (моно-, ди- и триглицериди) и сложни липиди (фосфолипиди). Мастните киселини се класифицират в две основни групи: наситени, при които химичните връзки между въглеродните атоми са прости, и ненаситени — с една или повече двойни връзки между тях. Полиненаситените МК се класифицират от E. Klenk в 3 класа, като името им произлиза от мястото на двойната връзка при въглеродния атом: в ОПНМК е при трети, в омега-6 — при шести, а в омега-9 — при девети въглероден атом. Омега-3- и омега-6-полиненаситените мастни киселини са есенциални (незаменими) мастни киселини и е необходимо внасянето им в организма с храната. Незаменимите МК се конкурират при метаболизирането си. Метаболизмът на полиненаситените мастни киселини протича с десатурация и удължаване на късоверижните молекули до т. нар. дълговерижни полиненаситени МК, с жизненоважни ефекти за човешкия организъм. Поради сравнително ниската ефективност на този процес е по-уместно да се приемат като добавка дълговерижни полиненаситени мастни киселини.



Фиг. 38. Процентни промени в нивото на HDL-холестерола: дозов режим.

Най-широко проучените дълговерижни полиненаситени ОПНМК МК са ейкозапентаеновата (EPA) и докозахексаеновата (DHA) МК. Източник на тези дълговерижни полиненаситени мастни киселини е късоверижната омега-3 алфа-линоленова киселина (LNA). Процесът на превръщането ѝ в дълговерижна полиненаситена мастна киселина се конкурира с метаболизма на други късоверижни мастни киселини, представители на класове омега-6 и омега-9. От арахидонова киселина (АА), която е омега-6 киселина, под действие на ензимите циклоксигеназа и липоксигеназа се образуват ейкозаноиди: простаноиди (PGE2, PGI2 и TXA2) и левкотриени (LTB4, LTC4, LTE4). Ейкозаноидите от група 2 са имуноактиватори и повишават тромбоцитната агрегация, усилват вазоконстрикцията и индуцират синтеза на медиатори на възпалението. От EPA, която е ОПНМК, също под действието на двата ензима, се получават простаноиди (PGE3, PGI3TXA3) и левкотриени (LTB5LTC5 LTE5), като тези от група 3 имат изразено имуносупресорно действие: потискат тромбоцитната агрегация, усилват вазодилатацията, подтискат продукцията на медиаторите на възпалението.



Фиг. 39. Средни промени в нивата на триглицеридите спямо изходните стойности: дозов режим.

Дефицитите от Омега-3 МК се придружават с нарушения в съдечния ритъм, намалена способност за концентрация, лесна уморяемост, болки в ставите и мускулите, суха кожа и чупливи нокти, зрителни смущения, полидипсия, понижен имунитет. Препоръчителното съотношение на омега-6/омега-3 е 1.5-2.3. Процентът от плазмените фосфолипиди на омега-6 и омега–3 МК в храненето на българската популация е съответно 41/5.26, а съотношението е 7.79, много по-високо спрямо това при други народности. Следователно в храненето на българина превалира консумацията на храни, съдържащи омега–6 МК. Препоръчителният дневен прием на мастни киселини за възрастни по данни на СЗО (2003) за полиненаситените мастни киселини е 6–10%E, линоленова МК (омега-6) 2,0%E, линолова МК (ОПНМК) 1-2%E, DHA + EPA (омега-3) - 0,3%E, като минимумът за DHA и EPA поотделно е 0,1%E. Наситени на омега-3 МК храни са риби, обитаващи студени водни басейни: скумрия, сьомга, тон, сардина, паламуд, треска, херинга, акула, налим и др., а на омега-6 МК — растителни масла, месо, яйца, млечни продукти. Гренландските ескимоси боледуват 400 пъти по-рядко от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), кожни и ставни заболявания спрямо народите в Западна Европа и Америка. От атеросклероза и нейните клинични прояви ги предпазва консумацията на богата на рибни мазнини храна. В последните 80 години приемът на рибни мазнини в храненето на европееца и американеца е намалял с 80%. Това налага добавката на омега 3-МК към диетата. По данни от проучването Diet and Reinfarction Trial (DART) суплементацията на диетата с 1-2 г дневно рибно масло намалява риска от ССЗ и смъртност с 33%.

ОПНМК като високопречистени рибно-маслени концентрати се използват за профилактика и като добавка към лечение на: сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания (атеросклероза), хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия, нарушения в сърдечния ритъм, след миокарден инфаркт, тромбози, артериална хипертония. Имат антиатеросклеротичното действие, което се проявява в подобряване на липидния статус – понижават нивото на ТГ и ОХол, LDL-хол, липопротеин (а), намаляват броя на тромбоцитите и тромбоцитната адхезия и агрегация, намаляват плазмения фибриноген и кръвния вискозитет. След 6-седмична суплементация на диетата с ОПНМК LDL-С намалява с 9%, атерогенният липопротеин (а) с 19 %, триглицеридите – с 50% и фибриногена с 14 %. По данни от други две проучвания общият холестерол намалява с 8%, LDL-С с 9%, триглицеридите с 64%, респективно с 37% и фибриногена с 23% и 13%. Едно от последните проучвания за вторична профилактика на ИБС (GISSI – PREVENZIONE, 1999) дава в ръцете на кардиолозите мощно оръжие срещу общата смъртност и риска от реинфаркт. Резултатите показват, че има дозозависимо намаление на общата смъртност с 21% още в първите 3 месеца, като ефектът е съизмерим с данните от проучванията 4 S (30%) и CARE (9%) при лечение със статини. Установено е намаляване на внезапната смъртност с 45% още след 4 месец, като с доза 1 г дневно директно се повлиява основната причина за внезапна смърт - електрическата нестабилност на миокарда. Ниската вариабилност на сърдечната честота (HRV), т.е. фиксирана сърдечна честота, е свързана с висок риск

от внезапна смърт. Антиаритмогенният ефект на ОПНМК се изразява в увеличаване на вариабилността на сърдечната честота чрез повишена концентрацията на ОПНМК в мембраните на гранулоцитите; удължено неактивно състояние на трансмембранните канали и повишен праг за настъпване на вентрикулни фибрилации. Изводите от проучването са, че ОПНМК в доза от 1 г дневно са уникално ново средство за вторична профилактика и животоспасяващо средство след МИ. Ранната статистически значима редукция на смъртността при прием на ОПНМК изисква започване на лечението възможно най-скоро след МИ. Не е наблюдавана полза от приложението на вит. Е самостоятелно или в комбинация с ОПНМК.

Рибно-маслени концентрати от ОПНМК се прилагат с успех при ревматоиден артрит и други автоимунни заболявания чрез потискане на възпалителния процес, намаляване на болката в ставите и облекчаване на симптома на сутрешна ригидност, характерен за заболяването. Омега-3 и омега-6 МК се превръщат в ейкозаноиди, проявяващи различие във физиологичните функции в зависимост от МК произход. При излишък на омега-6 за сметка на ОПНМК се наблюдава доминиране в количествата на арахидонова киселина - прекурсор на ейкозаноиди, усилващи възпалителния отговор. При баланс в съотношението на ОПНМК и омега-6 се наблюдава конкурентно инхибиране на метаболизма на арахидоновата киселина от циклооксигеназата на ейкозаноиди-имуноактиватори и повишаване на продукцията на ейкозаноиди-имуносупресори, които имат противовъзпалителен ефект. ОПНМК потискат продукцията на цитокини (интерлевкин-1 и туморния некротичен фактор –TNF).

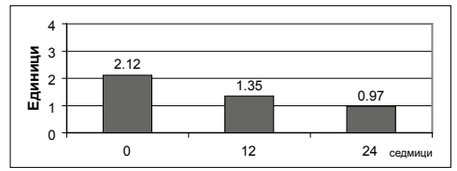
ОПНМК модулират натриевите, калиевите и калциевите канали, имат ефект върху кардиомиоцита и подобряват ендотелната релаксация, медиирана от азотния окис. След прием на ОПНМК тромбоксанът в сърцето значително намалява и се повишава отношението простациклин/тромбоксан. Омега-3 МК намаляват риска от внезапна смърт и общата смъртност при пациенти с доказана коронарна болест. Прием на 1 g натурално рибено масло намалява общата и сърдечната смъртност с 29% при мъже две години след прекаран миокарден инфаркт. Суплементацията само на 300 mg ОПНМК намалява риска от внезапна сърдечна смърт с 50 %, като този ефект се дължи на намаляване на фаталните коронарни събития след аритмия.

ОПНМК имат изразено липотропно действие – предпазват черния дроб от маст-на дегенерация. Действат директно, като инхибират синтеза и акумулирането на триглицериди в черния дроб, и индиректно, като повишават кръвоснабдяването на черния дроб. Подходящи са при чернодробни заболявания, особено по време на възстановителния процес при хепатит с различна етиология, включително като следствие от алкохолна злоупотреба. Фармацевтичният пазар разполага с различни продукти на ОПНМК (Olisalvin, Omega-3 Oil и др.). Подходящ за пациенти за вторична профилактика е Омега-3 форте, който в 1 капсула рибено масло от 1 g съдържа 475 mg EPA + DHA. Препоръчителният дневен прием на EPA и DHA по данни на Американската кардиологична асоциация за профилактика, при пациенти без клинично потвърдено ССЗ е 300 mg (EPA + DHA), при пациенти с клинично потвърдено ССЗ е 1 g, а при пациенти с повишени нива на триглицеридите - 2-4 g (EPA + DHA). Съгласно препоръките за контрол и корекция на новите рискови фактори за атеросклеротична болест: проинфламаторни, протромботични, намален глюкозен толеранс, метаболитен синдром, липопротеин (а), хомоцистеин, субклинична атеросклероза, малки, плътни LDL-частици и повишени триглицериди, за някои от тях вече има доказателства, че се повлияват успешно от ОПНМК (фибриноген, ИПА-1, липиди, метаболитен синдром), а за останалите се открива широко поле за бъдещо проучване.

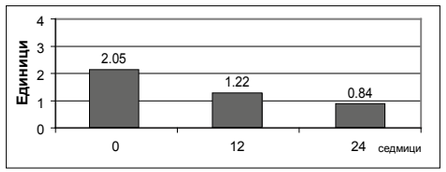
В терапията на сърдечно-съдовите заболявания понякога се налага да се обсъжда с пациентите ролата на екстракта от глог, който е предпочитан от болните за подобряване на симптоматиката от „сърдечен" дискомфорт. В наличната литература напоследък се дискутира мястото на екстракта от глог, известен като Crataegus extract WS® 1442, или Cardiplant. Клиничната ефективност и безопасност на Crataegus extract WS® 1442 е изследвана в различни проучвания при болни със застойна сърдечна недостатъчност NYHA клас I-III.

Според резултатите толерантността към хипоксия в групата, приемала Crataegus extract WS® 1442 (Cardiplant), се увеличила с 66.3 W x min (10.8%), докато в плацебо-групата била наблюдавана редукция с 105.3 W x min (16.9%), с гранична статистическа достоверност на разликата между двете групи (p=0.06). През тримесечния терапевтичен период двойното произведение в групата на терапия с WS® 1442 (Cardiplant) намаляло с 14.4 mmHg (26.8%), а в плацебо-групата - с 1.3 mmHg (2.7%). Отчетените лабораторни параметри и странични ефекти показали, че Crataegus extract WS® 1442 (Cardiplant) е безопасен и с много добра поносимост. Проучването доказва, че Crataegus extract WS® 1442 е клинично ефективен при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, съответстваща на II клас по NYHA. Редица проучвания потвърждават клиничната ефективност на Crataegus extract WS® 1442 (Cardiplant) при пациенти, страдащи от хронична сърдечна недостатъчност (NYHA II степен).

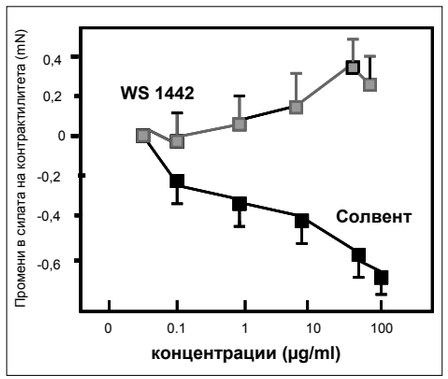
В някои се наблюдава до 10% увеличение на толерантността към натоварване или с над 25% разлика в сравнение с плацебо-групата. Предимствата на Crataegus extract WS® 1442 (Cardiplant) се подкрепят и от значителната разлика в намалението на двойното произведение между групи с медикамент и с плацебо. В контролирани клинични проучвания е доказано, че Crataegus extract WS® 442 (Cardiplant) предизвиква повишаване на физическия капацитет, намаляване на разликата на двойното произведение, подобряване на субективните оплаквания (фиг. 40, 41) и на левокамерната функция чрез увеличаване на левокамерната фракция на изтласкване. Фармакологичните проучвания върху изолирани мускулни фибри от увреден човешки миокард показват, че Crataegus extract WS® 1442 (Cardiplant) подобрява миокардната функция (фиг. 42) чрез увеличаване на честотно-зависимата генерация на сила за съкращение. Установено е, че Crataegus extract WS® 1442 (Cardiplant) инхибира сарколемната Na^+/K^+-ATP-аза по cAMP-независим начин. In-vitro проучвания показват, че Crataegus extract WS® 1442 (Cardiplant) инхибира липидната пероксидация и активността на човешката неутрофилна еластаза дозозависимо. Клиничните проучвания с Crataegus extract WS® 1442 (Cardiplant), прилаган в по-високи дози (600-900 мг), също демонстрират благоприятните му ефекти при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност II клас по NYHA. Двойно-сляпо проучване е доказало превъзходство на активната субстанция спрямо плацебо при използване на същия екстракт в по-ниска доза от 300 мг. При сравняване на ефектите на продукти, съдържащи Crataegus, трябва да се има предвид, че стандартизацията се постига чрез прецизиране на широк кръг параметри, като напр. изходен материал, вид и концентрация на разтворителя, които се отразяват на качеството на продукта и съответно повлияват сравняването на различните екстракти. Липсата на странични ефекти обяснява много добрата поносимост на пациентите към Crataegus extract WS® 1442 (Cardiplant), наблюдавана в редица проучвания.



Фиг. 40. PMS Study Tauchert, 1999. Умора: 0 - липса, 1 - лека, 2 - умерена, 3 - изразена, 4 - тежка умора.



Фиг. 41. PMS Study Tauchert, 1999. Диспнея при натоварване: 0 - липса, 1 - лека, 2 - умерена, 3 - изразена, 4 - тежка.



Фиг. 42. Изследвания при човешко сърце.

TRIUMPH - МЕТАБОЛИТНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА БЪЛГАРСКИЯ ПАЦИЕНТ С АНГИНА ПЕКТОРИС

ПРЕДВАРИТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ

Д-р Десислава Лазарова
ТП „Сервие“

Целта на проучването TRIUMPH е да оцени антиангинозната ефективност и поносимост на Preductal MR (35 mg, два пъти дневно) при лечението на пациенти със стабилна ангина пекторис.

Кое ни направи сигурни, че крайните резултати ще удовлетворят както изследователите, така и коронарно болните пациенти, които се лекуват с Preductal MR, 2 таблетки дневно?

Първо, ние знаем, че Preductal MR има уникален метаболитен механизъм на действие. Прилагайки метаболитния подход при лечението на ИБС, ние не повлияваме сърдечната честота. Благодарение на потискането на бета-окислението на мастните киселини се повишава продукцията на АТФ при непроменена кислородна доставка. Така Preductal MR води до оптимизирано усвояване на наличния кислород в исхемичната клетка.

Благодарение на метаболитния си механизъм на действие, Preductal MR е единственият антиангинозен медикамент, който запазва цялата си ефективност в комбинация. Добавен към максимална доза бета-блокер, Preductal MR, 2 таблетки дневно, увеличава с 1 минута продължителността на натоварването в сравнение с комбинацията от бета-блокер и нитрат. Може да се проследи как Preductal MR подобрява физическата активност на коронарно болните пациенти – те могат да извървят по-голямо разстояние, да изкачат повече стълби и да извършват ежедневната си работа. Важен е фактът, че коронарно болните пациенти сами могат да оценят високата антиангинозна ефективност на Preductal MR: изписан в комбинация с бета-блокер, Preductal MR намалява броя на ангинозните пристъпи с 63% за седмица - значително по-ефективно от нитратите.

И така, TRIUMPH е открито проучване, което проследява 223 пациенти със стабилна ангина пекторис за срок от 3 месеца. Кардиолози от 14 изследователски центъра в цялата страна участваха в проучването.

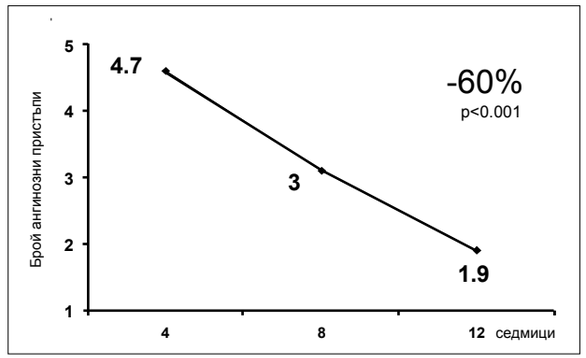
Първичните крайни цели, които си поставя проучването, са: проследяване на броя на ангинозните пристъпи за седмица; консумацията на нитроглицерин за седмица и определяне на функционалния клас според Канадската кардиологична асоциация.

Като вторични крайни цели проучването TRIUMPH си поставя за цел да оцени сигурността при лечението с Preductal MR и качеството на живот. Последният критерий се оценява чрез попълване на Сиатълския въпросник за ангина - специфичен въпросник за оценка на качеството на живота на пациенти със стабилна ангина пекторис и 100-точкова скала за самооценка на общото здравословно състояние. Сиатълският въпросник и 100-точковата скала се попълват в началото и в края на проучването.

В проучването могат да участват мъже и жени между 18 и 70 години, дали информирано съгласие. Задължително условие е пациентите да бъдат със стабилна ангина пекторис, установена най-малко преди 6 месеца, и със стабилна медикаментозна терапия в продължение на най-малко 3 месеца преди включването, взимащи 1 или 2 антиангинозни медикамента с хемодинамично действие (дългодействащи нитрати, бета-блокери, калциеви антагонисти). В проучването могат да бъдат включени и нелекувани, новодиагностицирани пациенти. Необходимо е пациентите да бъдат във II или III функционален клас по Канадската класификация.

При включване в проучването пациентите трябва да имат позитивен тест с натоварване между 3 и 10 минута.

На пациентите, които отговарят на горепосочените критерии, се предписва Preductal MR в доза 2 таблетки дневно. Чрез преброяване на броя таблетки, оставащи след всяко посещение, изследователят отчита комплайънса на пациентите.



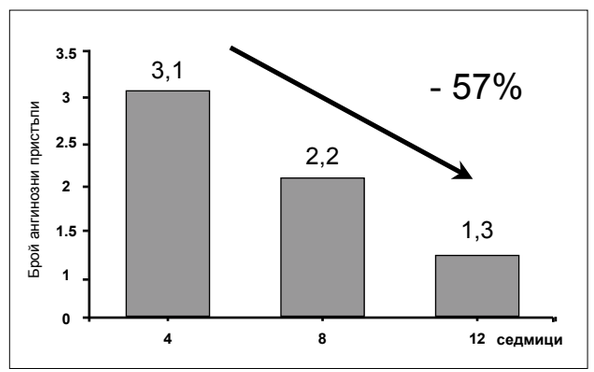
Фиг. 1. TRIUMPH - българският опит. Понижение на броя на ангинозните пристъпи след 12-седмично лечение с Preductal MR. Обобщени резултати за 133 пациенти.

Вече разполагаме с предварителните резултати от проучването TRIUMPH, представляващи анализ върху 133 коронарно болни пациенти. Според тях в проучването са включени равен брой мъже и жени. При включване в проучването пациентите не са имали отклонения в лабораторните показатели. Преобладаващата част от пациентите са били с наднормено тегло. Средната възраст на участниците е 60 години.

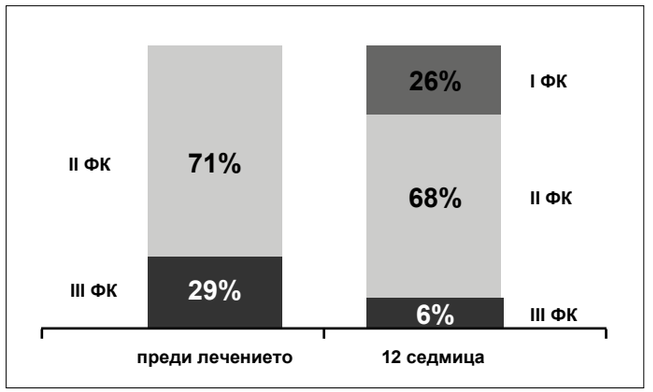
Предварителните резултати от проучването TRIUMPH показват, че след 12-седмично лечение с Preductal MR, 2 таблетки дневно, намалява броя на ангинозните пристъпи с 60% при българските коронарно болни пациенти. За статистиката това са 60%, но за пациента с ангина ден без ангинозен пристъп означава много. Вследствие на това, лечението с Preductal MR води до трикратно намаление на консумацията на нитроглицерин! Искам да подчертая, че това значително понижение е постигнато на фона на предходна терапия с хемодинамични медикаменти.

Тези два резултата показват, че с Preductal MR можем да отговорим на едната цел в лечението на стабилната ангина: да намалим броя на ангинозните пристъпи. Важно е да се отбележи, че намалението на броя на ангинозните пристъпи и на консумацията на нитроглицерин е валидно за всички пациенти, включени в проучването. Независимо дали коронарно болният пациент е мъж или жена, млад или стар, слаб или с наднормено тегло – при всички коронарно болни пациенти лечението с Preductal MR, 2 таблетки дневно, води до намаление на броя на ангинозните пристъпи и консумацията на нитроглицерин.

Съществуващите европейски и американски препоръки подчертават още, че лечението на стабилната ангина трябва да доведе до възстановяване на нормалната физическа активност и достигане на функционален клас I според Канадската класификация. Отново отговорът на тази нужда идва от TRIUMPH. В резултат на високата си антиисхемична и антиангинозна ефективност, Preductal MR подобрява функционалния клас на коронарно болните пациенти! 1/3 от българските коронарно болни пациенти след лечение с Preductal MR преминават в I ФК според Канадската класификация. Това на практика означава пациенти без симптоми при изпълнение на ежедневни натоварвания.



Фиг. 2. TRIUMPH - българският опит. Намаление на седмичната консумация на нитроглицерин след 12-седмично лечение с Preductal MR. Обобщени резултати за 133 пациенти.



Фиг. 3. TRIUMPH - българският опит. Preductal MR подобрява функционалния клас на пациентите с коронарна болест. Обобщени резултати за 133 пациенти.

Значително намаляват пациентите в III ФК. Това означава по-малко пациенти, които се нуждаят от 2, 3 или повече медикаменти за лечение; това означава по-малко пациенти, които се страхуват да останат сами или не се разделят с нитроглицерина. Интересно е да се проследи как точно става преминаването на пациентите от един функционален клас в друг. Болшинството от тях (68%) преминават от III във II ФК. Съществува една част от пациентите (13%), които от III ФК в края на проучването преминават в I ФК според Канадската класификация.

Вторичните цели, заложени в проучването, имат за задача да установят качеството на живот на пациента със стабилна ангина. Това е направено чрез Сиатълския въпросник за ангина и чрез 100-точковата скала за самооценка на пациента.

В края на проучването, след 12-седмично лечение с Preductal MR, пациентите могат да достигнат по-високи нива на физически натоварвания – резултат и от промяната на функционалния клас.

След лечението с Preductal MR пациентите сами оценяват намалението в честотата и интензитета на ангинозните пристъпи, чувстват се по-самостоятелни, по-рядко изпитват страх от смъртта и безпомощност.

В резултат на това пациентите в по-голяма степен възприемат болестта си. В края на проследявания период се увеличава удовлетворението от лечението, което допринася за по-голямо сътрудничество от страна на пациента и в крайна сметка – за по-ефективно лечение.

В заключение, резултатите от TRIUMPH са важни за нас, защото за първи път дават обобщени и систематизирани данни за приложението на Preductal MR при българските пациенти със стабилна ангина. TRIUMPH доказа, че българските коронарно болни пациенти, независимо от техния пол, възраст, настоящ статус и съществуващо лечение, имат реална полза от лечението с Preductal MR.

ПЪРВИЧНА И ВТОРИЧНА ПРОФИЛАКТИКА НА СОЦИАЛНО-ЗНАЧИМИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

2006, София, България

Българска

Първо издание

Под редакцията на
акад. Илия Томов
и д-р Борислав Георгиев

Технически редактор и коректор
д-р Мая Живкова

„Хавитис" ООД, София 1000, п.к. 602
тел. (+359 2) 950-17-18, e-mail: havitis@arbilis.com

Отпечатано за „Хавитис" ООД

ISBN–10: 954 – 91788 – 2 – X
ISBN–13: 978 – 954 – 91788 – 2 – 1


Хавитис