

## Глава 19

# ПОСТОПЕРАТИВНИ ДЪЛБОКИ РАНЕВИ ИНФЕКЦИИ /МЕДИАСТИНИТИ/ ПРИ БОЛНИ ОПЕРИРАНИ В УСЛОВИЯ НА ЕКЦ

### СЪДЪРЖАНИЕ

РИСКОВИ ФАКТОРИ.....	797
СИМПТОМИ .....	798

ДИАГНОЗА.....	798
ЛЕЧЕНИЕ .....	799
КНИГОПИС.....	801

Дълбоките раневни инфекции са едни от най-тежките усложнения в кардиохирургията. Срединната стернотомия е универсален и най-чест достъп в сърдечната хирургия. При нея се преминава през кожа, подкожие, мускулатура, стернум и перикард.

При инфектиране на меките тъкани, съчетано с остеомиелит на стернума е налице постоперативна дълбока ранева инфекция - медиастинит.

Честотата на това тежко усложнение според редица публикации е до 2% от всички оперирани в условия на ЕКЦ. Смъртността значително варира - от 5,3% до близо 40% от болните, развили медиастинит /1,2,3,4/

### РИСКОВИ ФАКТОРИ

Съществуват редица пред- и параоперативни рискови фактори, познава-

нето на които ни позволява активно търсене и ранно откриване на дълбоките раневни инфекции. От придружаващите заболявания ясна връзка съществува между диабета и затлъстяването с медиастинитите /3,5/

Напредналата възраст, сърдечната недостатъчност, азотната задръжка, хроничния бронхит, дългия предоперативен болничен престой са факторите, увеличаващи риска от медиастинит /3,6,7,8/.

Параоперативни фактори за развитие на дълбоки раневни инфекции са удълженото време на ЕКЦ (комбиниранни операции - клапно протезиране с АСВ, травматични операции - дисекиращи аневризми на аортата, операция a modo Bentall, камерни аневризми), нарушаване кръвоснабдяването на стернума (използване на ЛИМА и РИМА), продължителна работа с електронож, пов-

Медицински дайджест + Медицината Днес в България

[www.spisaniemd.bg](http://www.spisaniemd.bg)

**MD**

Carl Zeiss

Carl Zeiss

Carl Zeiss

Брой 1, Година XIV  
Февруари 2017  
Цена 3 лева

**ХИРУРГИЯ  
ПЕДИАТРИЯ  
АЛЕРГОЛОГИЯ  
КАРДИОЛОГИЯ  
РЕВМАТОЛОГИЯ  
ДЕРМАТОЛОГИЯ  
ОФТАЛМОЛОГИЯ  
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ  
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ**

**СПЕЦИАЛИЗИРАНО ИЗДАНИЕ ЗА ЛЕКАРИ**

# Топ 10 кардиологични теми през 2016

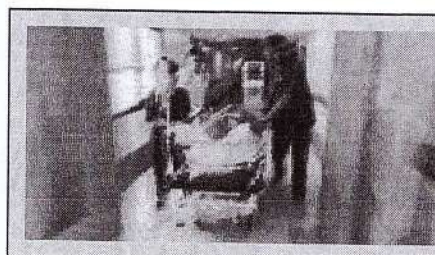
Доц. д-р Яна Симова, доц. д-р Иво Петров

Абжибадем Сити Клиник - Сърдечносъдов център – Университетска болница, София

<http://cityclinic.bg/bg/sofia/departments/kardiologiq>

<http://cityclinic.bg/bg/sofia/doctors/doc-qna-simova>

<http://cityclinic.bg/bg/sofia/doctors/doc-d-r-ivo-petrov>



Представяме персонална гледна точка за десетте най-дискутирани въпроса в областта на кардиологията през 2016 година. В обзора са обобщени и резултатите от няколко значими кардиологични проучвания.

## 1. Лечение на стволова стеноза на лява коронарна артерия

Светлина по въпроса дават две проучвания – EXCEL\* (1) и NOBLE\* (2), които сравняват перкутанна коронарна интервенция (PCI) с медикамент-излъчващи стентове (DES) спрямо аорто-коронарен байпас операция (CABG).

И двете изпитвания показват отлични непосредствени резултати и от двете методики и еднаква преживяемост в групите, но, разбира се, съществува вероятност по-дългосрочното проследяване да промени преживяемостта в полза на CABG. Повторните реваскуларизации са повече в групите с PCI.

На преден план, при анализ на резултатите от тези проучвания, е важноста пациентите със стволова стеноза да имат възможност да направят информиран избор на предпочитания от тях метод на лечение.

## 2. Липса на ползи от имплантируем кардиовертер-дефибрилатор (ICD) при неischemична кардиомиопатия

Профилактичното използване

на ICD при неischemична кардиомиопатия не се основава на сериозни доказателства. Проучването DANISH\* (3) сравнява ICD за първична профилактика към стандартна терапия спрямо стандартна терапия при 550 пациенти с неischemична кардиомиопатия.

Около 60% от болните в двете групи имат имплантирана система за сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT). Проследяването е 67 месеца и за този период няма разлика в преживяемостта между групите.

Фактът, че ICD не удължава живота на хората със сърдечна недостатъчност, която не се дължи на ischemична болест на сърцето (ИБС), всъщност е добра новина. Съвременната терапия за СН намалява до такава степен смъртността в тази група, че допълнителната протекция срещу минималния риск за внезапна смърт не води до удължаване на живота.

## 3. Притеснения за сигурността след имплантиране на биоабсорбируеми коронарни стентове при дълготрайно проследяване

През лятото на 2016 година американската FDA одобри

Absorb GT1 биорезорбируема съдова платформа (Bioresorbable vascular scaffolding - BVS) на Abbott Vascular, но изненадата идва няколко месеца по-късно, когато са публикувани тригодишните резултати от проучването ABSORB II (4).

То показва, че BVS имат по-лоши резултати от стандартните DES и то точно там, където се очаква първите да имат предимство – превенция на късната съдова тромбоза и подобряване на вазомоторната реактивност. Освен това, миокарден инфаркт (МИ) в таргетния съд се наблюдава с честота 6% в BVS групата спрямо 1% в DES групата.

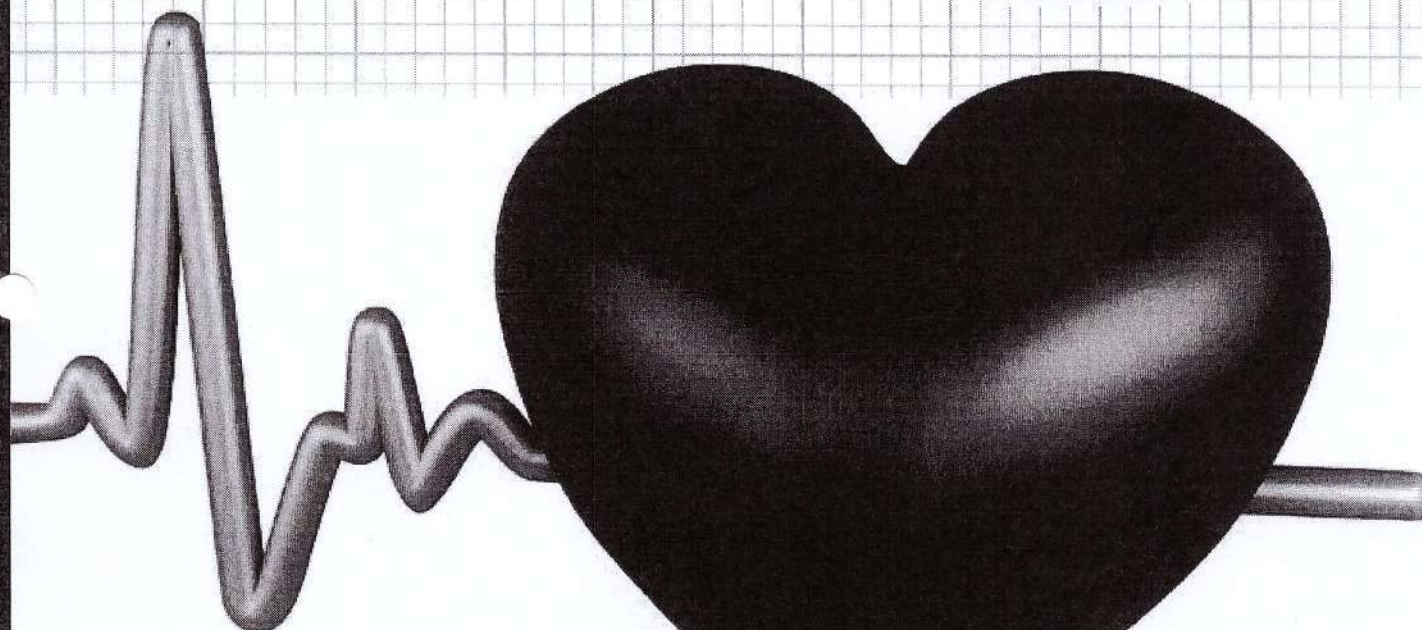
## 4. Големият статинов дебат

През 2016 година две водещи медицински списания - British Medical Journal (BMJ) и The Lancet, влязоха в публичен спор по отношение на статините. Проблемът започна когато преди няколко години BMJ публикува две статии с критика за употребата на статини при нискорискови пациенти (5, 6). Въпреки многото протести и настоявания, статиите не бяха оттеглени.

През септември 2016 година Lancet публикува внушителна обзорна статия (над 300 източника, 30 страници) (7), подготвена от водещи световни експерти в областта на статините, в която авторите подчертават способността на статините да осигуряват кардиопротекция при минимални странични ефекти, потвърждавайки

Брой 4 (34), Зима, Година XIII, 2016

# КАРДИО D

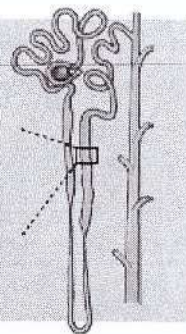


**Лечение на сърдечна недостатъчност –  
нови насоки**

**Детска емокардиография  
Новести от конгреса на ESC**

**Фокус върху артериалната хипертензия**

**СПЕЦИАЛИЗИРАНО ИЗДАНИЕ ЗА ЛЕКАРИ**

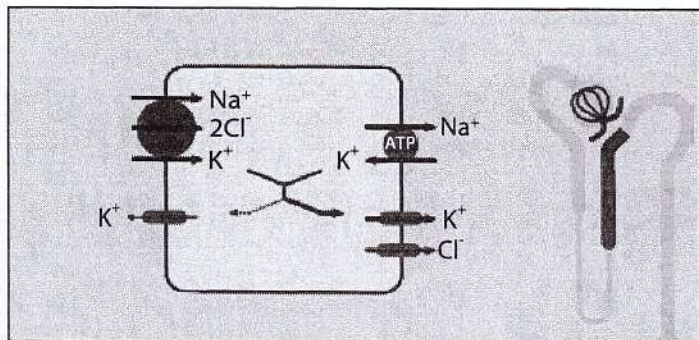


# ТОРАЗЕМИД – ПОВЕЧЕ ОТ БРИМКОВ ДИУРЕТИК

Бримковите диуретици са основен клас медикаменти за повлияване на симптомите при пациенти със сърдечна недостатъчност (СН). Те имат две ключови роли: да осигурят еуволемия за болните с хронична СН и да постигнат деконгестия на фона на остра декомпенсация на СН (ОДСН) <sup>(1,2)</sup>.

Бримковите диуретици инхибират  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$  котранспортер в дебелото асцендентно рамо на бримката на Хенле в тубуларния нефрон (Фигура 1), като по този начин увеличават екскрецията на натрий и хлор с урината, а оттам – и диурезата <sup>(3)</sup>.

**Фигура 1.** Механизъм на действие на бримковите диуретици



За разлика от другите класове медикаменти, утвърдени при СН за тази терапия, за бримковите диуретици съществуват сравнително по-малко данни от проучвания. В ръководствата, няма конкретни препоръки за избора на медикамент от групата <sup>(1,2)</sup>.

## Сравнение между бримковите диуретици

Три бримкови диуретика се използват при пациентите със СН – furosemide, torasemide и bumetanide. Torasemide и bumetanide имат постоянна бионаличност от 80 до 100%, докато бионаличността на furosemide варира в широки граници – от 10 до 100%.

При torasemide бионаличността остава >90% при болни с бъбречна дисфункция, чернодробна цироза и СН и, за разлика от останалите два диуретика, не се влияе от приема на храна <sup>(3)</sup>.

Отокът на чревната стена, резултат на венозна конгестия на фона на СН, се приема за основен фактор, отговорен за вариабилния ефект на furosemide. Това състояние, обаче, не влияе върху ефектите на torasemide, чиято бионаличност остава постоянна, независимо от тежестта на симптомите на СН <sup>(3)</sup>.

Бързината на настъпване на ефекта не са различава съ-

ществено между отделните бримкови диуретици, но времето на полуживот (показател за продължителността на въздействие) на torasemide (три и половина часа) е значително по-дълго от това на furosemide (два часа) и на bumetanide (един час) <sup>(4)</sup>.

Torasemide се отличава от furosemide и bumetanide по друг основен механизъм на действие – инхибирането на свързването на алдостерона с рецептора му в бъбреци, сърце (ендотелни клетки, кардиомиоцити, фиброцити) – антиалдостеронов ефект <sup>(5)</sup>.

## Torasemide и ренин-ангиотензин-алдостероновата система

СН води до активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). Ренинът превръща ангиотензиноген в ангиотензин I, който се конвертира до ангиотензин II (Ang II) от ангиотензинконвертиращия ензим (ACE). Ang II действа върху АТ1 рецепторите, което води до ефекти надолу по веригата, включително увеличаване на производството и секрецията на алдостерон.

Циркулиращият алдостерон активира локално рецептори в миокарда, което стимулира процеси на миокардно възпаление, клетъчна смърт, фиброза, хипертрофия и ЛК дисфункция, водеща до СН.

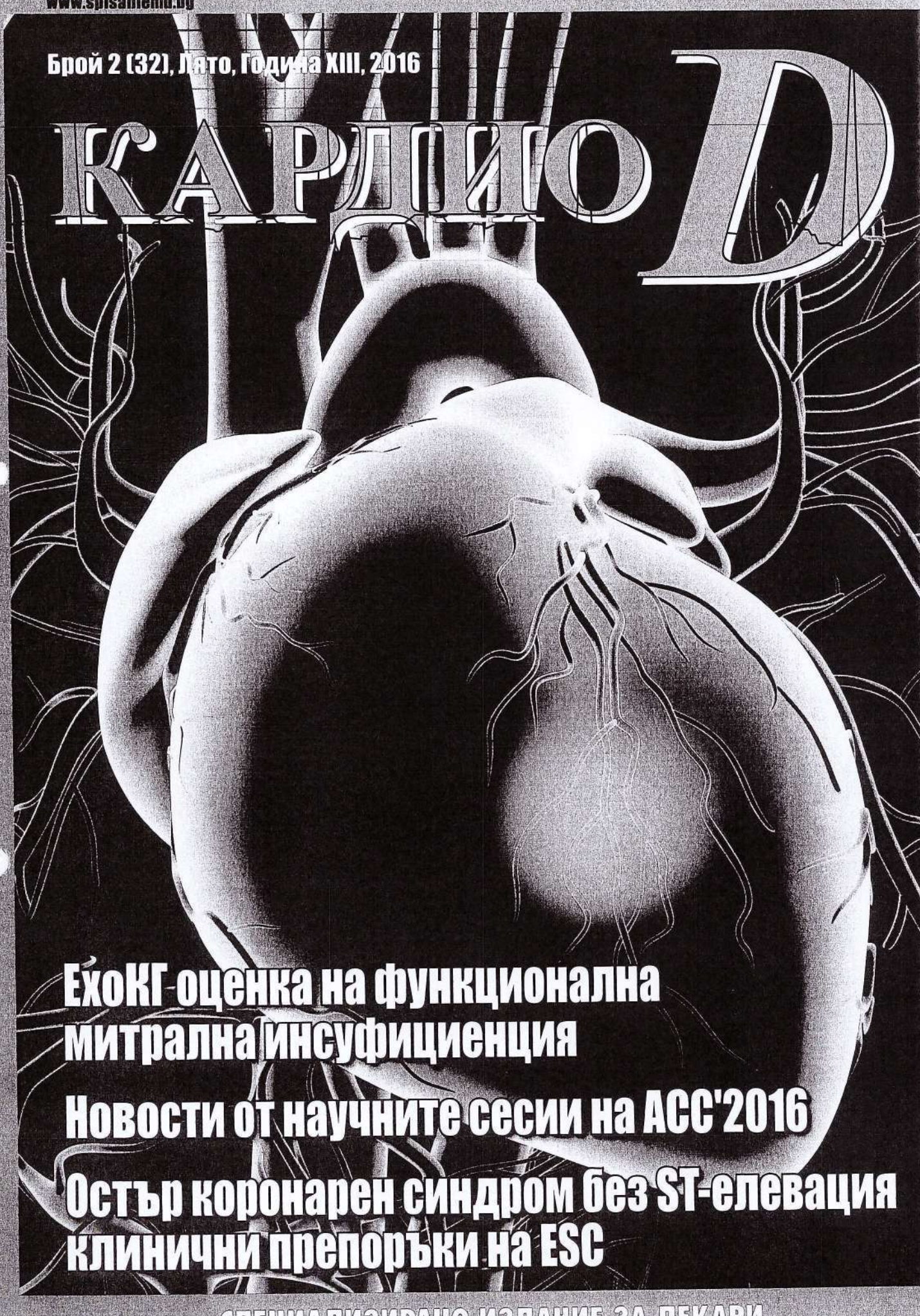
Алдостерон стимулира задръжката на натрий, калиевата екскреция, увеличаване на реактивни кислородни частици, ендотелната дисфункция, апоптозата и повишената активност на цитокините.

Алдостеронът, както и други цитокини, растежни фактори и хормони, стимулират миофибробластите да синтезират и секретират два главни колагенови прекурсора в сърцето – проколаген тип I и проколаген тип III. Проколаген протеиназите са ензими, които преработват проколагена в колагенови молекули.

Проколаген тип I и проколаген тип III се освобождават в циркулацията и са количествен показател за производството на колаген. Зрелите колагенови молекули се обработват допълнително и в крайна сметка формират колагенова мрежа, отговорна за миокардната фиброза, която впоследствие води до патологично ремоделиране на миокарда, ЛК дисфункция и СН.

Смята се, че torasemide инхибира синтезата на колаген чрез инхибиране на нивото на алдостероновите рецептори, но също така чрез намаляване на активността на ензима проколаген протеиназа <sup>(4)</sup>. Следователно тораземид може да блокира РААС и оттук да забави миокардното ремоделиране и да подобри ЛК функция при пациенти с хронична СН <sup>(5)</sup>.

# КАРДИО ID



**ЕхоКГ-оценка на функционална  
митрална инсуфициенция**

**Новости от научните сесии на ACC'2016**

**Остър коронарен синдром без ST-елевация  
клинични препоръки на ESC**

след SAVR. За първи път в PARTNER-2 са рандомизирани 2 032 участници с междинно висок риск на TAVI или SAVR. Първичната крайна цел е комбинация от честотата на обща смъртност и инвалидизиращ инсулт. Проследяването е две години.

Още преди рандомизация, на базата на резултатите от образните изследвания, болните са разделени на две кохорти: 76.3% влизат в групата за трансфеморален достъп, а 23.7% - в тази за трансторакален достъп.

Установява се, че честотата на първичната крайна цел е еднаква в двете групи и критериите за noninferiority са изпълнени. В кохортата с трансфеморален достъп, който е възможен в 75% от случаите, TAVI показва предимства пред SAVR по отношение на смъртността и инвалидизиращите инсулти, докато в групата с трансторакален достъп резултатите за двете рамена са еднакви.

След TAVI, аортната клапа площ

е по-голяма, а честота на острата бъбречна увреда, значимо кървене и нововъзникнало предсърдно мъждене – по-ниска в сравнение със SAVR. Хирургичният подход е свързан с по-малко съдови усложнения и паравалвуларна клапа регургитация.

Прочуването е ключово в областта, тъй като до момента американската FDA и европейската ЕМА одобряват TAVI за иноперабилни или високорискови пациенти.

Необходими са, обаче, данни от дългосрочно проследяване, за да се достигне до одобрение на новата индикация за TAVI. Все пак резултатите от PARTNER-2 бяха мотив FDA да одобри провеждането на рандомизираното проучване PARTNER-3, което ще сравни резултатите при пациенти с нисък хирургичен риск.

## Сърдечна хирургия

При пациенти с умерена исхемична митрална инсуфициенция, насочени за аорто-коронарен байпас операция (CABG), допълнителното провеждане на пластика на митрална клапа (MVP) не води до по-изразено понижение на индексирания ЛК телесистолен обем (LVESVI) и подобрение на клиничната прогноза, в сравнение със самостоятелната CABG<sup>(19)</sup>, показаха резултатите от проучване.

Рандомизирани на CABG + MVP или на CABG са 301 участници с умерена исхемична митрална инсуфициенция и многоклонова коронарна болест, на средна възраст 65 години и със средна ФИ 32%. Проследяването е на първата и на втората година. Не се установява разлика в LVESVI между двете групи.

Честотата на значими сърдечносъдови и мозъчносъдови инциденти също не се различава, както и вероятността за настъпване на инсулт, общата смъртност и качеството на живот. В групата с CABG + MVP се наблюдават по-чести неврологични инциденти и надкамерни аритмии, и по-дълъг болничен престой.

На фона на исхемична кардиомиопатия, CABG и оптимална медикаментозна терапия (OMT) е свързана с повишена смъртност до 30-ия ден, но със значително подобрение на дългосрочната прогноза, в сравнение със самостоятелната медикаментозна терапия, показаха резултатите от дългосрочното

проследяване (до 10 години) на проучва-

нето STICH\* - STICHES\*<sup>(20)</sup>.

Участниците в него са 2 112, с ФИ  $\leq 35\%$  (средно 28%) и подходяща за CABG анатомия. Освен CABG + OMT спрямо OMT, е проведено сравнение между групи с CABG и хирургична камерна реконструкция (SVR), при наличие на антеро-апикална зона на ЛК дисфункция, и самостоятелна CABG.

CABG + OMT увеличава смъртността до края на първия месец спрямо самостоятелна OMT. До края на шестата година общата смъртност в двете групи е еднаква, но сърдечносъдовата смъртност и честотата на хоспитализации са по-ниски след провеждане на CABG. Резултатите остават валидни във всички подгрупи. 10-годишните резултати показват понижена обща и сърдечносъдова смъртност за CABG + OMT спрямо OMT.

CABG + SVR води до по-голямо понижение на LVESVI в сравнение с CABG. Честотата на смъртност и хоспитализации по повод СН, обаче, не се променя, както и функционалният клас на СН по NYHA, тежестта на стенокардията и качеството на живот.

Доц. д-р Яна СИМОВА

Доц. д-р Иво ПЕТРОВ

Сити Клиник – УМБАЛ, София

\* Акроними на клинични проучвания:  
HOPE - Heart Outcomes Prevention Evaluation

GAUSS 3 - Goal Achievement After Unloading in Acute Myocardial Infarction Subjects  
STAMPEDE - Surgical Treatment and Medication Prolongs Diabetes Effectively  
PROMISE - Prospective Multicenter Imaging Study of Chest Pain  
PEGASUS-TIMI 54 - Prevention of Cardiovascular Events With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54  
COGENT - Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial  
DANAMI 3-DEFER - DEFERred stent implantation in acute coronary syndrome with primary PCI  
DANAMI 3-POST - Third DANish Study of Optimized Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: Ischemic Postconditioning During Primary Percutaneous Coronary Intervention  
ATMOSPHERE - Atrial Fibrillation to Minimize Outcomes in Heart Failure  
INOVATE-HF - Increase Of Vagal Tone In Heart Failure  
PARTNER - Placement of Aortic Transcatheter Valves  
STICH - Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure  
STICHES - STICH-Extended study

### Използвани източници:

1. [www.acc.org/latest-in-cardiology?w\\_nav=MN&sort=0:malz32xpostez32xdate86069%20descending&f:@computed86069=\[meeting%20coverage\]&f:@fihmed86069=lookupvalues=\[%20meeting%20coverage%20%20meeting%20coverage%20\]](http://www.acc.org/latest-in-cardiology?w_nav=MN&sort=0:malz32xpostez32xdate86069%20descending&f:@computed86069=[meeting%20coverage]&f:@fihmed86069=lookupvalues=[%20meeting%20coverage%20%20meeting%20coverage%20])
2. Margolis L, Salvatore M, Hecht H, et al. Digital map and screening for coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging 2016 [http://imaging.onlinejacc.org/article/S1936-8786\(16\)00175-1#abstract](http://imaging.onlinejacc.org/article/S1936-8786(16)00175-1#abstract)
3. Ganesan A, Louise J, Horsfall M, et al. International mobility intervention on physical activity, sitting, and weight: The Ion Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 2016 <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=2505127&doi=10.1016/j.jacc.2016.04.049>
4. Lonn E, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. for the HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. NEJM April 2, 2016 [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600175#abstract](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600175#abstract)
5. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. for the HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. NEJM April 2, 2016 [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600176#abstract](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600176#abstract)
6. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. for the HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. NEJM April 2, 2016 [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600177#abstract](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600177#abstract)
7. Nissen S, Stroes E, Dent-Acosta R, et al. on behalf of GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolus vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: GAUSS-3 randomized clinical trial. JAMA 2016; Apr 3 <http://jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2511043>
8. Kelbaek H, Hafsten D, Køber L, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomized, controlled trial. Lancet 2016; Apr 3 [www.thelancet.com/journal/article/PIIS0140-6736\(16\)28162-2930072-1#abstract](http://www.thelancet.com/journal/article/PIIS0140-6736(16)28162-2930072-1#abstract)
9. Roovink V, Ibanez B, Ottavanger J, et al. Early Administration of intravenous beta-blockers in patients with ST-elevation myocardial infarction before primary PCI. J Am Coll Cardiol 2016; Apr <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=2511239&doi=10.1016/j.jacc.2016.04.049>
10. Bhatt D, Bonaca M, Bansilal S, et al. Reduction in cardiovascular events with ticagrelor in diabetic patients from the SUSTAIN-7 trial. J Am Coll Cardiol 2016; Apr 1 <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=2511370&doi=10.1016/j.jacc.2016.04.049>
11. Vaduganathan M, Bhatt D, Cryer B, et al. Proton-pump inhibitors reduce gastrointestinal events regardless of aspirin dose in patients requiring dual antiplatelet therapy. J Am Coll Cardiol 2016; Apr 1 <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=2499969#abstract>
12. McMurray J, Krum H, Abraham W, et al. for the ATMOSPHERE Investigators. Aliskiren, enalapril, or aliskiren/enalapril in heart failure. NEJM April 4, 2016 [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1514859#abstract](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1514859#abstract)
13. Gold M, Van Veldhuisen D, Hauptman P, et al. Vagus Stimulation for the treatment of heart failure: the INOVATION trial. J Am Coll Cardiol 2016; Apr 4 <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=2511240&doi=10.1016/j.jacc.2016.04.049>
14. Henry T, Quyyumia A, Schaera G, et al. The final results of the cell-Dem trial: transcatheter injection of ixmyelocel-T in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2016; Apr 4 <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=2509870&doi=10.1016/j.jacc.2016.04.049>
15. Gillinov A, Bagiella E, Moskowitz A, et al. Rate control with rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. NEJM April 4, 2016 [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602002#abstract](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602002#abstract)
16. Kuck K, Brugada J, Fürnkranz A, et al. for the FIRE AND Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic atrial fibrillation. NEJM April 4, 2016 [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602014#abstract](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602014#abstract)
17. Kudenchuk P, Brown S, Daya M, et al. for the Resuscitation Consortium Investigators. Amiodarone, lidocaine, or epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. NEJM April 4, 2016 [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1514204#abstract](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1514204#abstract)
18. Leon M, Smith C, Mack M, et al. for the PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. NEJM April 2, 2016 [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1514616#abstract](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1514616#abstract)
19. Michler R, Smith P, Parides M, et al. on behalf of the STICH Investigators. Coronary artery bypass grafting of moderate to severe mitral regurgitation. N Engl J Med 2016; Apr 3 [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602003](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602003)
20. Velazquez E, Lee K, Jones R, et al. on behalf of the STICH Investigators. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic cardiomyopathy. N Engl J Med 2016; Apr 3 [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602001](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602001)

# КАРДИО



**Нови европейски препоръки за  
сърдечна недостатъчност**

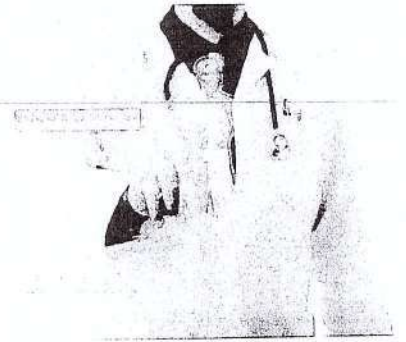
**ЕхоКГ: Пролапс на митрална клапа**

**Фокус върху дислипидемията**

**СПЕЦИАЛИЗИРАНО ИЗДАНИЕ ЗА ЛЕКАРИ**



# ВИДОВЕ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ И ТЯХНОТО ЗНАЧЕНИЕ



Съвременната клинична практика се базира основно на научни доказателства, изведени при извършване на клинични проучвания с пациенти. Броят на проведените и провеждани те медицински проучвания е огромен и нараства прогресивно. Поради това трябва да сме запознати с някои основни термини, свързани с клиничните изпитвания, тъй като различните проучвания имат различно ниво на доказателственост, информативност, предимства и недостатъци.

Медицинските научни изследвания, които засягат хора, се наричат клинични проучвания. Клиничните фаза III проучвания са тези с най-високо ниво на доказателственост. На базата на резултатите от тях лекарствата получават индикации и одобрения за употребата от регулаторните институции.

Предимствата им са, че следват стриктни включващи и изключващи критерии, предварително определен протокол на изпитването, обективно се оценява честота на нежелани събития и съществуват ясни насоки за реакция при проблемни случаи. Недостатъците са, че те са изкуствена среда на добре подбрани и още по-добре контролирани пациенти, която се отличава от всекидневната клинична практика.

## Фази на клиничните проучвания

Началните фази проверяват дали даден медикамент е безопасен и какви странични ефекти предизвиква, а по-късните фази сравняват новата форма на лечение с вече налични терапевтични стратегии.

Съществуват три основни фази на клиничните проучвания (от I до III), но някои от тях имат и по-ранна фаза, наречена фаза 0, или по-късна – фаза 4

”постмаркетингови”, след лицензирането на медикамента.

Проучванията от фаза 0 целят да установят дали даден медикамент проявява качествата, които се очакват от него, според резултатите от лабораторните изследвания. Изследва се поведението на медикамента в организма на човека. Най-често тази фаза следва фазата на предварителни проучвания върху опитни животни.

В тях обикновено са включени малко на брой хора (обикновено доброволци) и се използва много ниска доза от лекарството. Не се очакват ползи от подобно приложение, но и появата на странични ефекти е много малко вероятна.

Целта е да се ускори развитието на обещаващи нови фармакологично активни средства. Изследването им в малки дози при хора дава по-полезна и надеждна информация, отколкото тестването при опитни животни.

Фаза I (I) обикновено също са малки проучвания с ограничен брой участници. Целта е да се установи безопасната доза от медикамента, възможните странични ефекти, разпределението и излъчването от организма.

Набирането на участници става много бавно и затова проучванията от фаза I могат да отнемат продължително време. При първите включени участници (наречени кохорта или група) се дават много ниски дози от медикамента. Ако този етап премине успешно, следващата група получава малко по-висока доза.

Във всяка следваща кохорта дозата на лекарството постепенно се увеличава. Мониторират се ефектите от лечението до установяване на най-подходящата доза. Този тип изследване се нарича **проучване с ескалация на дозата**.

Фаза 2 (II) клинични проучвания: не всички медикаменти, изпитвани

във фаза 1, достигат до фаза 2. Изпитваният медикамент се протестира при по-голяма група хора. Целта е да се оцени ефективността на терапията и допълнително да се следят страничните ефекти.

Понякога в проучванията от фаза 2 новият медикамент, освен с контролна група, се сравнява с друга известна терапия. Ако изследванията покажат, че новото лечение е със същата ефективност спрямо вече установеното, или че е по-ефективно, се минава към фаза 3.

Някои фаза 2 проучвания са рандомизирани, което означава, че изпитвателите разпределят участниците в две групи на случаен принцип.

Проучванията от фаза 3 (III) оценяват новата терапия с най-голяма налична към момента терапия на стратегия (стандарта за лечение). Обикновено са включени много участници в сравнение с фаза 2 проучвания. Това се прави, за да се разликите в оценяванията показват ефективност между групите. Групите са малки, поради което са необходими по-големи групи, за да се установи значимостта на ефекта.

Често фаза 3 проучванията включват хиляди участници от различни клинични центрове и страни. Също са рандомизирани.

Фаза 4 (IV) проучване, не е още пост-маркетингово, се провежда след като медикаментът е доказал своята ефективност и е одобрен за продажба. Оценяват се дългосрочните странични ефекти и рискове, събира се допълнителна информация за странични ефекти.

През последните години все повече се обръща внимание на фаза 4 проучванията (проучвания в реалния живот), както и на регистрите, за да се дават една по-реална представа

Медицината Днес • Медицински Доктор • Медицински Дайджест

[www.spisaniemd.bg](http://www.spisaniemd.bg)

# MD

Брой 1, Година XIII  
Февруари 2016  
Цена 3 лева

26



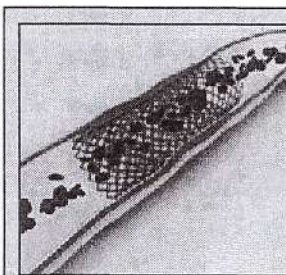
**ПУЛМОЛОГИЯ**  
**НЕФРОЛОГИЯ**  
**ОФТАЛМОЛОГИЯ**  
**РЕВМАТОЛОГИЯ**  
**КАРДИОЛОГИЯ**  
**ПЕДИАТРИЯ**

**СПЕЦИАЛИЗИРАНО ИЗДАНИЕ ЗА ЛЕКАРИ**

## Ретроспективно клинично проучване за ролята на Rapamune при ограничаване на рестенозата след успешно третирана ISR

Доц. д-р Иво Петров д.м., д-р Ивета Ташева, д-р Зоран Станков, д-р Николай Маринов

Клиника по кардиология, УМБАЛ Сити Клиник – София, e-mail: [petrovivo@hotmail.com](mailto:petrovivo@hotmail.com)



**Цел:** Независимо от напредъка в инвазивната кардиология през последните години, развитието на recurrent in-stent restenosis (re-ISR) след успешно третирана ISR, остава предизвикателен клиничен проблем с висока честота на рецидивирание.

Имайки предвид потенциалния ефект на sirolimus (Rapamune) като макролиден имуносупресант, потискащ неointималната хиперплазия,

проведохме ретроспективно проучване, което да обективизира клиничните ни резултати в опита ни за ограничаване на развитието на re-ISR.

**Методи и резултати:** В опит да ограничим развитието на рестеноза, третирахме с Rapamun 46 пациенти след успешна реваскуларизация по повод на ISR. Прилагаме схема с натоварваща доза от 8 mg Rapamune p.o., непосредствено след интервенцията и поддържаща доза от 2 mg/ден p.o. в продължение на 30 дни. Пациентите бяха клинично и инструментално проследени, като при 13 (28.3%) се установи рецидив на ISR.

**Заклучение:** Резултатът от това ретроспективно клинично проучване корелира с данните от изпитването OSIRIS\* - 22.1% рецидив на ISR, след успешно третиране на ISR и проведен перорален курс с Rapamune.

Развитието на in-stent restenosis (ISR) след успешно имплантиране на коронарен стент е предизвикателен клиничен проблем (1). Един от основните механизми за развитието на ISR е тъканната неointимална хиперплазия (2). Честотата, с която re-ISR се развива след успешното третиране на ISR, остава висока ( $\geq 30\%$ ) (3).

Rapamune (sirolimus) е естествен макролиден имуносупресант, който е одобрен от американската FDA за превенция на остро отхвърляне на бъбречния трансплант и също така показва забавяне в прогресията на артериопатията при сърдечни трансплантации (4, 12).

Експериментални проучвания показват, че sirolimus инхибира пролиферацията на съдовите гладкомускулни клетки, чрез блокиране на клетъчния цикъл в стадий G1/S, in vivo при свински модели и in vitro при гризачи и хора (5, 6).

Drug-eluting stents (DES), отделящи sirolimus, показват добри резултати в няколко клинични проучвания, проследяващи развитието на рестенозата след стентирание на de novo лезии на нативни коронарни артерии (7, 8, 9).

Стратегията за ограничаване на re-ISR, след успешно третирана ISR с перкутанна коронарна интервенция (PCI), чрез ора-

лен прием на sirolimus, е оценявана само в проучването OSIRIS (3). Други клинични изпитвания (ORBIT, ORAR и ORAR II) изследват sirolimus като лекарствено средство, ограничаващо развитието на ISR след имплантиране на bare-metal stents (BMS) (10, 11, 13).

Rapamune позволява провеждането на 30-дневен курс с приемливи и сравнително малко странични лекарствени реакции (13). Целта на нашето проучване е да обективизира резултатите от клиничния ни опит с Rapamune в опита ни за ограничаване на re-ISR след успешно третиране на ISR.

### Методи

От март 2013 до май 2015 в Сити Клиник - София, на 46 пациенти с установена ISR, се проведе медикаментозен курс по протокол за ограничаване на развитието на re-ISR. Непосредствено след успешна PCI, при информирано съгласие от страна на пациента, се прилагаше Rapamune.

Схемата се състоеше от натоварваща доза от 8 mg Rapamune p.o., непосредствено след интервенцията и поддържаща доза от 2 mg/ден p.o. за 30 дни. В зависимост от характеристиката на лезията на таргетния съд с ISR, като метод за оптимална реваскуларизация използвахме POBA (plain old balloon angioplasty) и/или предилатация и имплантиране на DES/BMS.

Медицината Днес • Медицински Доктор • Медицински Дайджест

[www.spisaniemd.bg](http://www.spisaniemd.bg)

®

# МД

Брой 2, Година XIII

Април 2016

Цена 3 лева

+ МЕДИЦИНАТА  
ДНЕС В БЪЛГАРИЯ



**РЕВМАТОЛОГИЯ**  
**НЕФРОЛОГИЯ**  
**КАРДИОЛОГИЯ**  
**ПУЛМОЛОГИЯ**  
**НЕВРОЛОГИЯ**  
**ПЕДИАТРИЯ**

**СПЕЦИАЛИЗИРАНО ИЗДАНИЕ ЗА ЛЕКАРИ**

## Chimney техника при пациент с юкстаренална аневризма на абдоминалната аорта

Доц. д-р Иво Петров, д-р Зоран Станков, д-р Ивета Ташева, д-р Игор Кончер, д-р Стефан Стефанов, д-р Никола Колев, доц. д-р Силвия Стойнова, д-р Петър Станилов

УМБАЛ Сити Клиник - София; E-mail: [petrovivo@hotmail.com](mailto:petrovivo@hotmail.com)

Ендоваскуларното лечение при аневризми и десекации на торакалната и абдоминалната аорта през последните години се превърна в златен стандарт за поведение при пациенти, подходящи за този метод, като изискването за новите ендопротези (покрити стентове) е да има отстояние (landing zone) от големите съдове, излизащи от аортата, от минимум 15 mm.

Поради липса на landing zone, при тези случаи в миналото са ползвани различни хирургични и хибридни техники с репозиция на големите съдове, бай-пас и протезиране на аортата, които са били с голяма сложност, висока смъртност и дълъг възстановителен период.

В момента, при пациентите с аневризми на аркуса на аортата, торако-абдоминални и юкстаренални аневризми на абдоминалната аорта се прилагат основно две ендоваскуларни техники: фенстрирани стентове и chimney техника, които са със съпоставими резултати на тези при обикновените ендоваскуларни методи.

Представяме клиничен случай на 65-годишен мъж с установена с компютърно-томографска (КТ) ангиография юкстаренална аневризма на абдоминалната аорта (juxtarenal abdominal aortic aneurysm), обхващаща двете бъбречни артерии (Фигура 1).

Пациентът е с оплакване от болка в лумбалната област и с рискови фактори за сърдечносъдови заболявания: дислипидемия, артериална хипертония на медикаментозно лечение, табакизъм в миналото. Придружаващи заболявания: известна чернодробна стеатоза и пиелонефрит.

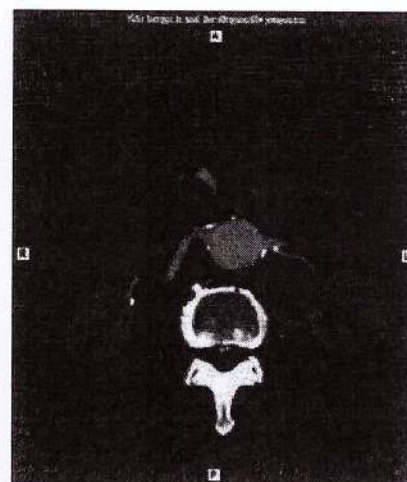
При пациента бяха обсъдени хирургично лечение (което той отказа) и имплантиране на мултилар стент CardiaTis (неподходящ в този случай поради ангулация на аортата), поради което бе избрана иновативната chimney техни-

ка с имплантиране на стент графт на аортата и илиачните артерии и стентирание на двете бъбречни артерии и a. mesenterica superior с покрити стентове (стент-графт). Този метод на лечение, според нашите данни, се използва за първи път в България.

**Метод и техника:** С умерена седация и локална анестезия, без интубация, в двете ингвинални зони бяха направени двустранно хирургични феморални съдови достъпи, двустранно брахиални пункционни достъпи с 5 F интродюсер (Radiofocus, Terumo) и под рентгенов контрол с водач, маркиращ a. subclavia dex., се пунктира същата с 5 F интродюсер (2).

През 6 F интродюсер (Destination, Terumo) от a.femoralis com. dex. се пласира водач STORQ (Cordis) в асцендентната аорта, след което през JR 5 F катетър се

Фиг. 1



пласира водач Amplatz Type Super Stiff J-Tip (Cordis), позициониран в асцендентната аорта.

Канюлираха се селективно през брахиален достъп с JR 5 F (Jutkins Right, Terumo) двете бъбречни артерии, след което се пласираха водачи STORQ - дистално и през интродюсера, пласиран в a.subclavia dex., се канюлира a. mesenterica sup. (Фигура 2).

Канюлираха се селективно с катетър дезиле Destination 7 F двете бъбречни артерии и a. mesenterica sup. (Фигура 3).

След позициониране на стент графт Endurant II 32/16/124 mm (Medtronic) над ниво на аневризмата се позиционираха покрити стентове Advanta V 12 8.0/59 (Atrium) в двете бъбречни артерии и в a. mesenterica sup. (Фигура 4).

След като се имплантира стент