



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ” – ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

ТЕЗИСИ НА ПРАКТИЧЕСКО УПРАЖНЕНИЕ №4

ЗА РЕДОВНО ЗАНЯТИЕ И САМОСТОЯТЕЛНА ДИСТАНЦИОННА ПОДГОТОВКА ПО

„ФАРМАКОТЕРАПИЯ“

ЗА СТУДЕНТИ ОТ МУ – ПЛЕВЕН В МАГИСТЪРСКА СТЕПЕН

СПЕЦИАЛНОСТ „ФАРМАЦИЯ”

РЕДОВНА ФОРМА НА ОБУЧЕНИЕ

**ТЕМА: „ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ СЪРДЕЧНИ КЛАПНИ ПОРОЦИ И
БЕЛОДРОБЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ”**

**РАЗРАБОТИЛИ: ДОЦ. ГЛОГОВСКА,
ДОЦ. НИКОЛОВ**

**Гр. Плевен
2020год.**

ТЕЗИСИ

Цел на практическото упражнение:

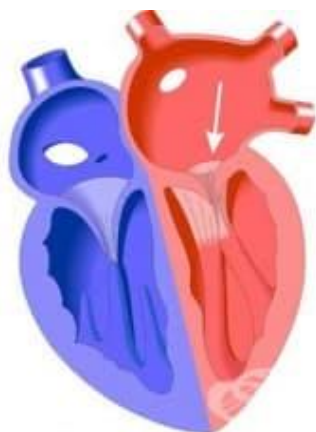
1. Да се запонаят студентите с определението, етиологията, патогенезата и патофизиологията на клапните сърдечни пороци.
2. Да се разгледа клиничната картина на пациенти с клапни сърдечни пороци..
3. Да се представи лечението – медикаментозно и оперативно при клапни пороци.
4. Да сепридобият основни познания за заболяването Белодробна тромбоемболия – рискови фактори, диагноза, методи на лечение, лекарствени препарати – предимства, странични действия, проследяване на лечението.

Конкретни примери и задачи в практическото упражнение:

1. Представяне на информацията за клапни сърдечни пороци.

Митралната стеноза представлява стеснение на отвора на митралната клапа, което затруднява пълненето на лявата камера по време на диастолата и предизвикващо обременяване на лявото предсърдие.

Според основната локализация на промените митралната стеноза бива: комисурална (най-значими са промените в комисурите), хордална, куспидална (в платната) и комбиниран тип (най-често срещаната). Според степента на стеснение на митралния клапен отвор порокът се приема за лекостепенен при площ над 1,5 кв.см, умерено тежък - 1-1,5 кв.см и тежкостепенен - под 1 кв.см



Етиология Митралната стеноза може да бъде **първично клапно заболяване**, най-често резултат от възпалителен процес, протекъл на ниво митрална клапа (ревматичен, лупусен, ревматоиден артрит или карциноиден артрит). В много редки случаи митралната стеноза може да се дължи на вродена аномалия на сърцето

Патофизиология Митралната стеноза представлява механична пречка за кръвотока от лявото предсърдие към лявата камера по време на диастолата. За да се запази постоянен обемът на преминаващата през стеснения отвор кръв, има необходимост от повишаване налягането в лявото предсърдие. Това води до възникване на патологична разлика (градиент) между наляганята в лявото предсърдие и лявата камера, ретроградно се повишава налягането в белодробните вени и капилярната система (пулмокапилярно налягане). Белодробен оток се явява, когато белодробното венозно налягане стане по-високо от плазменото онкотично налягане, тогава намалява минутния обем на сърцето. Основните компенсаторни механизми, наблюдавани при митрална стеноза са хипертрофия и дилатация на лявото предсърдие и белодробна артериоларна констрикция. Последната води в началото до обратима (без фиброза), а впоследствие и до необратима (фиксирана) белодробна артериална хипертония. Тя от своя страна води до обременява-

не на дясната камера, която хипертрофира и дилатира. Дясното предсърдие също се разширява, получава се вторична трикуспидална регургитация и настъпва десностранна сърдечна недостатъчност

Задухът представлява основният симптом на митралната стеноза.. Според тежестта на стенозата могат да бъдат наблюдавани всички форми на изявата му - задух при физически усилия, задух в покой, пристъпи на нощен задух (кардиална астма) и белодробен оток. При развитие на деснокамерна недостатъчност при значително повишено белодробно съдово съпротивление честотата на белодробния оток намалява поради по-малкия дебит на дясна камера.

Кашлицата при пациентите с митрална стеноза също се получава вследствие на белодробния застой. Провокира се от физически усилия и легнало положение.

Кръвохрак при митрална стеноза се среща при руптура на разширени бронхиални венозни съдове, пристъпи на кардиална астма с отделяне на съдържащи кръв храчки, пристъпи на белодробен оток с отхрачване на розово оцветени, пенести храчки, белодробен инфаркт.

Гръдна болка или дискомфорт, наподобяващи стенокардия, се наблюдават при малък процент от болните с митрална стеноза. Дължат се на белодробна хипертония.

Обременяването на лявото предсърдие с развитие на структурни и електрофизиологични промени в него може да доведе до поява на предсърдно мъждене. В някои случаи то може да бъде първата клинична изява на митралната стеноза.

Проявите на десностранна сърдечна недостатъчност се развиват в резултат на обременяването на дясната камера при наличие на значителна белодробна артериална хипертония. Появяват се разширени шийни вени, периферни отоци, никтурия, плеврални изливи, увеличен черен дроб с тежест в дясното подребрие и в терминалния стадий на заболяването - асцит.

Физикални белези: патологична шумова находка при аускултация на сърцето.

Инструментални изследвания: електрокардиограма, ехокардиография.

Митрална инсуфициенция Митралната инсуфициенция (регургитация) представлява състояние, което се характеризира с непълно затваряне на митралната клапа по време на систолата с резултат обратно връщане на кръв от лявата камера към лявото предсърдие



В зависимост от локализацията на патологичните промени в клапата може да бъде първична (органична, с промени в клапните структури - най-вече в платната) и вторична (функционална, релативна, с промени в окол клапащите части на сърцето)

В зависимост от времето, за което възниква инсуфициенцията- остра (перфорация на платна, руптура на хорди; дисфункция или руптура на папиларен мускул; дисфункция на клапна протеза) и хронична (пролапс на клапно платно, преживян остър миокарден инфаркт с папиларно-мускулна дисфункция, дилатация на лява камера)

Етиология: ревматичен ендокардит, инфекциозен ендокардит и заболявания на съединителната тъкан (лупус еритематозус, склеродермия). Невъзпалителни причини за формиране на невъзпалителна митрална инсуфициенция включват промени в клапните платна - пролапс на едното или двете платна в кухината на лявото предсърдие, травматични руптури, миксоматозна дегенерация и други.

Патофизиология

При наличие на митрална инсуфициенция по време на систолата на лява камера се изтласква кръв през два отвора - през аортната клапа към аортата и през напълно затворената митрална клапа към лявото предсърдие. Връщането на кръв към лявото предсърдие води до обемно обременяване на предсърдието. По време на диастолата съответно по-голям обем кръв навлиза от лявото предсърдие в лявата камера с резултат - обемно обременяване на камерата.

Обемното обременяване на двете кухини води до развитие на характерна картина с дилатация на лявото предсърдие и лявата камера. Тези промени се установяват при хронична, бавно развиваща се митрална регургитация. За разлика от хроничната, при остра митрална регургитация настъпва бързо повишаване на налягането в лявото предсърдие с малко увеличаване на обема му, което се дължи на нормалния левопредсърден комплайънс. Повишеното налягане в лявото предсърдие и венозното белодробно русло при остра митрална инсуфициенция могат да доведат до бързо развитие на белодробен оток.

Клиничната картина на митралната регургитация зависи от времето за формиране на порока, тежестта и, основното заболяване, придружаващите клапни и миокардни промени. Когато развитието на клапното увреждане е бавно, субективната симптоматика е сходна с тази при митрална стеноза. Клиничната картина на острата митрална инсуфициенция е по-различна, тя бързо води до остра левостранна застойна сърдечна недостатъчност (кардиална астма, белодробен оток), а минутният обем на сърцето е редуциран

Диагноза:

Електрокардиограма При лека и умерена митрална регургитация може да липсват ЕКГ промени. Типичните промени при митрална инсуфициенция са обременяване на ляво предсърдие. Дилатацията и структурните промени в стената на ляво предсърдие водят до появата на предсърдно мъждене.

Рентгенография на гръден кош - уголемена лявокамерна и левопредсърдна дъги, изгладена сърдечна талия. Може да се открият белези на белодробен застой, на интерстициален оток, на алвеоларен оток.

Ехокардиография С помощта на 2D-ехокардиографията се уточняват промените на митралния клапен апарат, характерни за различните етиологични форми на митралната инсуфициенция, уголемено ляво предсърдие, уголемена и хиперконтрактилна лява камера, евентуални тромби в ляво предсърдие и други.

Сърдечна катетеризация - при всички болни с тежка митрална регургитация, на които предстои оперативно лечение.

Лечение:

Медикаментозно

Дигоксин при предсърдно мъждене

Диуретици

Антикоагуланти при риск от емболични усложнения. Задължителни са при МР и пароксизмално или перманентно предсърдно мъждене

Оперативно лечение – протезиране, реконструкция на митрална клапа и пластика на митрална клапа.

Аортна стеноза

Определение: Аортната клапна стеноза представлява стеснение на аортния клапен отвор, което затруднява изтласкването на кръв от лявата камера в аортата по време на систола. Това е най-често срещания сърдечен порок у възрастни (по-често у мъже).

Етиология: Клапната аортна стеноза може да бъде:

1. Вродена: среща се при аортна клапа с едно платно (уникуспидна), с две платна (бикуспидна) или много рядко с нормален брой платна (трикуспидна). Стенозата при уникаспидната клапа се изявява в кърмаческа и ранна детска възраст. Бикуспидната клапа се среща в 2 % от новородените, но стеноза се развива в различна възраст, като в много случаи настъпва фиброзиране и калциноза на клапата след 30-40 годишна възраст.

2. Придобита – наблюдава се при:

– ревматичен валвулит; дегенерация и калциноза на първоначално интактна трикуспидна аортна клапа в напреднала възраст (сенилна форма); атеросклероза със засягане на аортната клапа;
ревматоиден артрит, инфекциозен ендокардит, калциноза при болест на Paget.

Патофизиология: При аортна стеноза лявата камера работи срещу повишено съпротивление по време на систола. За да може да бъде изтласкана кръвта от лявата камера през стесненото отворстие, се създава високо систолно налягане в нея. Възниква голяма разлика (градиент) в налягането между лявата камера и аортата. Систолното налягане в лявата камера може да достигне 300 mmHg, докато това в аортата остава нормално. Настъпва концентрична хипертрофия на лявата камера. Това е компенсаторен механизъм, който може да работи продължително време. По-късно лявата камерата дилатира и настъпва декомпенсация. Намалява сърдечният минутен обем, ударният обем, повишава се налягането в лявото предсърдие, в белодробната венозна и капилярна система. Развива се сърдечна недостатъчност.

При аортна стеноза е повишена миокардната кислородна консумация, а коронарният кръвоток е намален.



Клинична картина: Аортната стеноза протича безсимптомно в продължение на години. След този латентен период се развиват:

1. Симптоми на недостатъчно мозъчно кръвоснабдяване – замайване, притъмняване пред очите, световъртеж, синкоп при физически усилия. Дължат се на понижения сърдечен минутен обем и намаленото мозъчно кръвоснабдяване.
2. Симптоми на недостатъчно коронарно кръвоснабдяване – болки в сърдечната об-

ласт до типична стенокардия (angina pectoris). Появяват се при физическо усилие. Дължат се на несъответствие между нуждите и доставянето на кислород за миокарда.

3. Прояви на левостранна сърдечна недостатъчност. Настъпват късно в хода на заболяването. Наблюдават се задух при физически усилия, ортопнея, пристъпен нощен задух (кардиална астма) и белодробен оток. Има отпадналост, лесна уморяемост. Много късно могат да се развият и прояви на деснокамерна сърдечна недостатъчност.

По-рядко се срещат:

- ритъмни нарушения – камерни екстрасистоли, предсърдно мъждене, внезапна сърдечна смърт;
- прояви на инфекциозен ендокардит;
- мозъчни емболии – дължат се на калциеви отломки от калцифицираната аортна клапа.

Болните от аортна стеноза имат блед цвят на лицето. Пулсът се характеризира с бавно издигане на пулсовата вълна и ниска амплитуда на вълната – *pulsus parvus et tardus*. Артериалното налягане е понижено. Лявата камера е хипертрофирала, поради което сърдечният удар е изместен надолу и наляво, лявата граница на сърдечното притъпление се измества наляво. При тежки случаи с настъпила и десностранна сърдечна недостатъчност се добавя изместване на дясната граница на сърдечното притъпление надясно.

Диагноза: Диагнозата се поставя въз основа на клиничната картина, аускултаторната находка и резултатите от проведените изследвания – главно от ехокардиографията.

Лечение:

1. Консервативно лечение. При болни с безсимптомно протичане на аортната стеноза се провеждат периодични прегледи – през интервал от 6 месеца до 2 години в зависимост от тежестта на стенозата. Препоръчва се избягване на тежки физически натоварвания. При появата на симптоми се започва медикаментозно лечение. Провежда се лечение на левостранната сърдечна недостатъчност, на стенокардните пристъпи, на ритъмните нарушения. При аортна стеноза с ревматична етиология се провежда лечение и профилактика на ревматични рецидиви. Извършва се антибиотична профилактика на инфекциозния ендокардит.

2. Оперативно лечение. Използват се следните методи:

- Балонна валвулотомия – при млади пациенти с вродена клапа аортна стеноза, без калциноза на клапата;
- Протезиране на аортната клапа – замества се с механична или биологична протеза. Прилага се при болни с тежка клапа аортна стеноза, с наличие на един или повече субективни симптоми (задух, синкоп, стенокардия) и др.

Аортна инсуфициенция

Определение: Аортната инсуфициенция представлява непълно затваряне на аортната клапа по време на диастола, поради което става връщане (регургитация) на кръв от аортата в лявата камера. Среща се по-често при мъже.

В зависимост от бързината на развитието ѝ аортната инсуфициенция може да бъде остра и хронична.

Етиология: Аортната инсуфициенция може да бъде резултат на много причини. Бива:

1. Вродена – при уникуспидна (с едно платно), бикуспидна (с две платна) аортна клапа и пролапс на клапните платна.

2. Придобита – при ревматизъм, инфекциозен ендокардит, сифилис, травма, синдром на Reiter, анкилозиращ спондилартрит, ревматоиден полиартрит, дисекираща аневризма и др.

Най-честите причини за остра аортна инсуфициенция са инфекциозен ендокардит, дисекираща аневризма на аортата или травма.

Патофизиология: При аортна инсуфициенция възниква регургитация на кръв от аортата към лявата камера по време на диастола. Лявата камера получава по-голям обем кръв – към навлязлата кръв през митралната клапа се добавя и регургитираната от аортата кръв. Повишава се ударният обем на лявата камера. Регургитацията води до обемно обременяване на лявата камера. Поради усилената работа тя хипертрофира, а по-късно дилатира. Настъпва релативна митрална инсуфициенция и се развива левостранна сърдечна недостатъчност.

Клинична картина: Хроничната аортната инсуфициенция може да протече безсимптомно много години. Първите симптоми обикновено възникват към 40-50- годишна възраст, след значително уголемяване на сърцето. Появяват се признаци на сърдечна недостатъчност – задух при физически усилия, ортопнея, пристъпен нощен задух (кардиална астма). Налице е сърцебиене, силно усещане на камерни екстрасистоли. Болните могат да се оплакват от виене на свят, притъпяване пред очите, синкоп, вследствие недостатъчно кръвоснабдяване на мозъка, поради ниско диастолно налягане. Рядко имат стенокардни оплаквания – пристъпи от болки зад гръдната кост.

Много характерни за аортната инсуфициенция са промените в артериалното налягане. Те се изразяват в леко до умерено повишено систолно налягане (150-160 mmHg) и ниско диастолно налягане (под 50 mmHg). Пулсът е бърз и висок (pulsus celer et altus) – пулсовата вълна бързо се издига (лявата камера изтласква в аортата голям обем кръв) и бързо спада (кръвта бързо се връща към лявата камера). Наблюдават се следните пулсови феномени:

- скачащи каротиди – видими пулсации на сънните артерии. Подобни пулсации могат да се видят и на други артерии;
- симптом на Мюсе – синхронно с пулса кимане на главата;
- симптом на Мюлер – синхронно с пулса поклатане на увулата;
- капилярен пулс – при лек натиск на ноктите се виждат капилярни пулсации със зачервяване и избледняване.

Поради хипертрофия на лявата камера сърдечният удар се измества надолу и наляво, а лявата граница на сърдечното притъпяване се измества наляво.

Изследвания:

1. Електрокардиограма (ЕКГ). Откриват се белези за хипертрофия на лявата камера
2. Рентгеново изследване.
3. Ехокардиография. Има основно значение за диагнозата. Чрез едноразмерната и двуразмерната ехокардиография се установява етиологията и степента на аортната инсуфициенция, големината и функцията на лявата камера, наличие на други клапни промени и др. Чрез цветна доплер-ехокардиографията се доказва регургитиращата струя.
4. Инвазивни изследвания – лява сърдечна катетеризация, лява вентрикулография, коронарна ангиография, аортография.
5. Радиоизотопна ангиография, магнитен резонанс.

Протичане: Безсимптомната аортна инсуфициенция има относително благоприятна прогноза в продължение на много години. След появата на симптоми прогнозата се влошава.

Диагноза: Поставя се въз основа на промените в кръвното налягане, качествата на пулса, аускултаторната находка и резултатите от проведените изследвания – главно от ехокардиографията.

Диференциална диагноза: Прави се със заболявания, протичащи с диастолен шум, с други причини за хипертрофия на лявата камера.

Лечение:

1. Консервативно лечение. При лека аортна инсуфициенция, протичаща безсимптомно обикновено не се налага лечение. Провеждат се периодични прегледи и профилактика на инфекциозния ендокардит. Лекуват се заболяванията, които водят до аортна инсуфициенция – активен ревматизъм, инфекциозен ендокардит, сифилис и др. Провежда се лечение на левостранната сърдечна недостатъчност – ограничава се физическата активност и приема на сол, прилагат се вазодилататори, дигиталисови гликозиди и диуретици.

2. Оперативно лечение. Извършва се протезиране на аортната клапа с механична и по-рядко с биологична протеза. При използване на механична протеза се провежда пожизнена антикоагулантна терапия.

Белодробна тромбоемболия (БТЕ)

1. Определение, рискови фактори, диагноза

БТЕ е етап от единен болестен процес, започващ с тромбоза на периферна вена, емболизация и тромбоза в клон на белодробната артерия.

Белодробният тромбоемболизъм (БТЕ) и дълбоката венозна тромбоза (ДВТ) са изява на един и същи болестен процес: венозен тромбоемболизъм (ВТЕ). Острият БТЕ е най-сериозната клинична изява на ВТЕ. БТЕ е третата най-честа причина за сърдечна заболеваемост и смъртност в световен мащаб. Като причина за смърт е на четвърто място след инсулт, инфаркт и ракови заболявания. Въпреки напредъка в диагностиката, лечението и профилактиката БТЕ остава тежко и живото-застрашаващо заболяване с честота 1 случай на 1000 души население. Смъртността се движи между 30 000 и 50 000 души годишно. В около 20% от случаите първа изява на заболяването е внезапна смърт. Заболеваемостта и смъртността от БТЕ се покачва с възрастта. При 70% от пациентите с БТЕ се открива ДВТ. До две години след епизод на нефатална БТЕ приблизително 3,8% от пациентите развиват хронична тромбоемболична пулмонална хипертония. Етиопатогенезата на ВТЕ е динамичен процес. Следствие е на синергичното действие на придобити и генетични фактори. Придобитите рискови фактори могат да се разделят на временни (преходни) и постоянни.

ВТЕ може да се раздели на провокиран при наличието на временни или обратими рискови фактори (в рамките на 6 седмици до 3 месеца преди диагностицирането), като оперативна интервенция, травма, имобилизация, бременност, прием на орални контрацептиви или хормонозаместителна терапия. ВТЕ може да се развие и без отчитането на предразполагащ фактор и тогава се дефинира като идиопатичен. Редица проучвания посочват, че приблизително 10% от пациентите с идиопатичен БТЕ развиват по-късно злокачествено новообразувание.

Придобитите рискови фактори преобладават над наследствените.

<i>Силно предразполагащи фактори</i>	<i>Умерено предразполагащи фактори</i>	<i>Слабо предразполагащи фактори</i>
Фрактура на долен крайник	Артроскопска хирургия на колянна става	Залежаване > 3 дни
Протезиране на бедрена или колянна става	Автоимунни болести	Захарен диабет
Хоспитализация поради предсърдно мъждане/трептене през предходните три месеца	Кръвопреливане	Хипертония

Тежка обща травма	Централни венозни пътища	Имобилизация поради седене (продължително шофиране или полет със самолет)
Инфаркт на миокарда през предходните три месеца	Химиотерапия	Напреднала възраст
Предишен ВТЕ	Хронична сърдечна/дихателна недостатъчност	Лапароскопска хирургия (напр. холецистектомия)
Увреждане на гръбначния мозък	Стимулиращи еритропоезата вещества	Затлъстяване
	Хормонална заместителна Th	Бременност
	In vitro оплождане	Хронична венозна недостатъчност, варици
	Неоплазми (повишен риск при метастази)	
	Орални контрацептиви	
	Инсулт	
	Следродилен период	
	Повърхностна венозна тромбоза	
	Тромбофилия	

Наследствени рискови фактори.

Към наследствените рискови фактори влиза **тромбофилията**, която е следствие на количествени или качествени нарушения във факторите, инхибиращи коагулацията – антитромбин III, протеин С и протеин S. Тя може да е следствие и на повишени нива или функция на коагулационните фактори – резистентност към активирания протеин С, точкова мутация в гена за фактор V на Лайден, мутация в гена за протромбин – G20210A, повишени нива на фактор VIII. Други нарушения са хиперхомоцистеинемия, дефект във фибринолизата и нарушена функция на тромбоцитите.

Антитромбин III е едноверижен витамин К независим гликопротеин, принадлежащ към групата на естествените инхибитори на кръвосъсирването, наречени серпини. Функционира като естествен антикоагулант, като инхибира основно тромбина (фактор IIa) и фактор Ха и в по-малка степен факторите IXaXIa и XIIa. Активността на АТ III значително се увеличава от хепарин. Мутации в АТ III водят до намаляване на способността за инхибиране на коагулационната каскада и следователно за повишен риск от тромбообразуване. АТ III дефицит се унаследява по автозомно доминантен път, като се ангажират еднакво и двата пола. Повечето пациенти са хетерозиготи за АТ III дефицит, тъй като хомозиготността е несъвместима с живота. Описани са над 250 мутации, причинени от два различни типа АТ III дефицит. Тип I е количествен, характеризира се с пълна липса на генен продукт - АТ III. Хетерозиготността се изразява в около 50% антитромбинова активност и намалени плазмени нива на нормално функциониращ АТ III. Тип II дефицит е качествено с синтезиране на АТ III с променена структура и загуба на функция. При втория тип дефицит се наблюдава намалена антитромбинова активност, която не се съпътства задължително от намаляване на АТ III. АТ III дефицит се смята за най-тежката наследствена тромбофилия, покачваща с над 20 пъти риска от тромбози. При пациенти с АТ III дефицит ВТЕ се проявява в края на втората или началото на третата декада от живота. Обичайните места за тромбообразуване са вените на долните крайници и тези в илеофеморалната област. Обикно-

вено тромботичното събитие при пациентите с АТ III дефицит е придружено или предизвикано от придобит рисков фактор – операция, травма, бременност, употреба на медикаменти или инфекция. Изследване за АТ III дефицит се препоръчва 2 седмици след остър тромботичен епизод и поне 5 дни след спиране на хепариново лечение.

Протеин С е витамин К зависим гликопротеин. Синтезира се в черния дроб и се активира чрез свързване на тромбина с тромбомодулина в комплекс – тромбомодулинов комплекс. Активираният протеин С води до инактивация на прокоагулантните фактори Va и VIIIa. Унаследява се по автосомно доминантен път. Ангажираността на двата пола е еднаква. Три са познатите синдрома, свързани с протеин С дефицит – ВТЕ при младежи и възрастни, неонатална фулминантна пурпура, варфарин предизвикана некроза на кожата. *Придобит дефицит на протеин С* се среща при чернодробни заболявания, инфекции, сепсис, ДИК синдром, остър респираторен дисстрес синдром, постоперативен период и употреба на химиотерапевтични средства. Бременността и употребата на орални контрацептиви може да увеличат нивата на протеин С. Нивата са намалени при остра тромбоза и при лечение с варфарин.

Протеин S е витамин К зависим гликопротеин, който се синтезира в чернодробните паренхимни клетки, мегакариоцитите и ендотелните клетки. В циркулацията съществува под две форми – свободна и свързан с транспортен протеин (С4ВР), образуващи неговата неактивна форма. Ролята му в противосъсирващата система се изразява във функцията му на кофактор за протеин С при инактивирането на фактори Va и VIIIa. Дефицитът на протеина може да бъде вроден или придобит. Придобитите състояния, които водят до намалени нива на протеин S и предилекционните места за образуване на ДВТ са сходни с тези, описани при дефицит на протеин С. Измерването на концентрацията на свободния протеин S е скринингов метод за наличието на дефицит. Острата тромбоза, бременността, приемът на орални контрацептиви, съпътстващи заболявания, приемът на варфарин може да повлияят на резултата. При пациенти на варфарин се препоръчва изследване концентрацията на свободния протеин S да се проведе поне две седмици след преустановяване приема на медикамента.

Фактор V на Лайден и резистентност към активирания протеин С.

Най-често срещаната наследствена тромбофилия е тази на фактор V на Лайден. Фактор V циркулира като неактивен кофактор в плазмата. Активира се от тромбина и служи като кофактор в превръщането на протромбина в тромбин. През 1993 в Лайден, Холандия в кохорта от пациенти с необясним ВТЕ е установена точкова мутация в гена, кодиращ фактор V, състояща се в промяна на една аминокиселина в друга. Хетерозиготите по мутантен ген имат пет пъти по-голяма вероятност за развитието на ВТЕ сравнени с общата популация. Рискът при хомозиготите се определя на 80 пъти по-голяма вероятност. Най-честата клинична изява е тромбоза на дълбоките вени на долните крайници. Други по-редки места са повърхностните вени на долните крайници, портална вена и мозъчните. Други рискови фактори, водещи до резистентност към активирания протеин С са: употребата на трето поколение орални контрацептиви, онкологично заболяване, съединителнотъканни заболявания – СЛЕ и антифосфолипиден синдром. Лабораторен показател, използван за скриниране за резистентност към активирания протеин С, е активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT). Двете времена на кръвосъсирване се представят като активирано протеин С съотношение (aPTT в присъствието на активиран протеин С / aPTT при липса на активиран протеин С). При наличието на резистентност към активирания протеин С се отчита намаляване на съотношението. Използва се и генетичен скрининг за мутацията фактор V на Лайден.

Генна мутация за протромбин.

Протромбинът или фактор II е прекурсор на тромбина. Витамин К зависим протеин, който се синтезира в черния дроб. Мутацията се състои в промяна на нуклеотидната последователност на позиция 20210 в гена, кодиращ протромбина. Представлява втория по честота унаследяем рисков фактор за тромбофилия. Хетерозиготните носители на генната мутация имат 30% по-високи плазмени нива на протромбина, сравнени с общата популация. Това се изразява в три пъти по-висок риск за възникване на тромбози.

Повишени нива на фактор VIII.

Повишени нива на фактор VIII са силно независим предразполагащ фактор за развитието на ВТЕ. Проучванията посочват, че за всяко 10% покачване на нивата на фактор VIII, рискът за първи епизод или рецидив на ВТЕ се повишава с 10% до 24%.

Хиперхомоцистеинемия.

Хиперхомоцистеинемията може да е следствие както на наследствени, така и на придобити рискови фактори. При пациенти ниво на хомоцистеин $>15\text{mmol/l}$ е свързано с повишен риск от венозна тромбоза. Предполага се, че повишени нива на хомоцистеин са свързани с преждевременна коронарна болест на сърцето и мозъчносъдова болест. Изследване за хомоцистеинемия се препоръчва при необясним ВТЕ. Съществуват чувствителни лабораторни изследвания за количествена оценка на концентрацията на плазмения хомоцистеин. Лечението варира според подлежащата причина и обичайно включва заместителна терапия с фолиева киселина, вит В6 и вит В12.

Диагностиката се базира на клинична оценка, лабораторни и инструментални изследвания. Диагнозата БТЕ е трудна поради неспецифичните клинични симптоми и често олигосимптомното протичане. В повечето случаи суспекцията за БТЕ възниква от клинични симптоми като диспнея, гръдна болка, пресинкоп или синкоп и/или хемоптиза. Хемодинамичните ефекти на БТЕ зависят от степента (площта) на оклузия на пулмоналната артерия и нейните клонове, а също така и от предходното състояние на миокарда и белодробния паренхим. При физикално изследване най-честите обективни признаци на БТЕ са: тахипнея, цианоза, тахикардия, трикуспидална регургитация, акцентуиран II пулмонален тон, хипотония, шиен венозен застои, намалена респираторна подвижност (поради болка), плеврално триене, признаци на дълбока венозна тромбоза.

Препоръчват се следните диагностични нива:

I ниво

1. Клинично съмнение за БТЕ:

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

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

2. Задължителни изследвания:

2А. ЕКГ.

2Б. Рентгенограма на бял дроб.

Въз основа на данните от I ниво се определя клинично-инструменталната вероятност за БТЕ – висока, междинна, ниска.

II ниво

1. Ехо-КГ – изключва други заболявания и доказва деснокамерно обременяване.

2. D-димер:

– под 500 ng/ml и ниска вероятност от I ниво – търси се друга диагноза;

– над 500 ng/ml – продължава диагностичното уточняване за БТЕ.

3. Кръвногазов анализ

4. Доплер на долни крайници:

– отрицателен резултат (без ДВТ) – преминава се в III ниво.

– положителен резултат (с ДВТ) – висока вероятност.

III ниво

Директни доказателствени тестове

1. Сцинтиграфия или

2. Спирална КТ с контраст или

3. Пулмоангиография

I. Диагностични мероприятия от първи ред.

(Целта е оценка на вероятността за БТЕ и оценка клиничното състояние на пациента)

1. ЕКГ.

2. Рентгенография на гръден кош.

3. Кръвно-газов анализ.

4. D-димер.

5. Маркери за претоварване на дясната камера – мозъчен натриуретичен пептид (BNP) – синтезира се в камерния миокард и се освобождава в циркулацията в отговор на камерна дилатация и повишен стрес в мускулната стена.

6. Маркери за миокардна клетъчна увреда – тропонин и сърдечен протеин, свързващ мастните киселини (H-FABP). Повишените стойности на тропонин I и T, при пациенти с остър БТЕ, по правило се свързват с остро десностранно сърдечно обременяване. Това води до миокардна исхемия и микроинфаркти. Повишените стойности са свързани с висок риск от смърт.

II. Диагностични методи от втори ред (подлежат пациенти, стратифицирани в групата на вероятен БТЕ).

1. Ехокардиография. Има диагностична стойност в случаите на масивен БТЕ. ЕхоКГ може да съучаства в определяне на терапевтичната реперфузионна стратегия, включваща: антикоагуланти, тромболиза, катетър фрагментация или хирургическа емболектомия. Чрез серийни ЕхоКГ оценки може да се проследи резултатът от индивидуалната терапия при пациентите.

2. Обективизиране на ДВТ.

Дълбоката венозна тромбоза най-често е асимптомна и се наблюдава при над 70% от пациенти с доказана симптомна БТЕ.

Компресионната венозна ултрасонография установява ДВТ при 30–50% от пациентите с БТЕ. Диагностицирането на ДВТ при пациент с подозиран БТЕ е достатъчно доказателство за започване на антикоагулантна терапия без последващи изследвания.

3. Вентилационно - перфузионна белодробна сцинтиграфия.

Днес тя до голяма степен е изместена от спиралната пулмонална ангиография.

4. Спирална компютърна томография (сКТ) – основен диагностичен метод при установяването на белодробната тромбемболия. Предимство на метода е директното визуализиране на интралуминален дефект - тромб под формата на хиподенсна зона на фона на контрастирания съд. Когато е налице пълна обструкция, луменът може да е с нормални размери или дилатиран, а дистално не се проследява стълб от инжектираната контрастна материя. Индиректните белези включват предимно тези, засягащи промените в паренхима на белия дроб. Методът дава възможност за установяване на други потенциални причини, обясняващи оплакванията на пациента, както и възможност за изобразяване на съдовете в таза и долните крайници, което позволява и едновременно изследване за ДВТ.

III. Диагностични методи от трети ред

1. Магнитно-резонансна томография (МРТ) Едно от предимствата на МРТ е възможността за представяне на инфарктните зони в паренхима на белия дроб с относително висок сигнал, поради хеморагичния им характер. Това позволява диференцирането им от хиповентилационни зони, туморни формации и други.

2. Конвенционална **пулмоангиография** - използва се рядко, когато другите диагностични методи са неинформативни и е налице висока клинична вероятност за БТЕ. Изследването е свързано и с малък риск за смърт. То обаче остава „**златен стандарт**”, с който се сравняват всички останали образни изследвания. Дигиталната субтракционна ангиография (ДСА) позволява въвеждането на контраст от периферна вена и избягване на катетеризация на пулмоналната артерия.

Определянето на тежестта на заболяването се основава на риска от ранна смърт на база няколко показателя: PESI индекс (Pulmonaryembolismseverityindex); наличието или липсата на хипотония и ЕхоКГ маркери за деснокамерна дисфункция и миокардна исхемия. PESI индекс се базира на 11 клинични параметри. Той посочва риска за неблагоприятно развитие в рамките на 30 дни. Изработена е и опростена версия s PESI(simplified Pulmonaryembolismseverityindex).

Оригинален и опростен PESI		
параметри	оригинална версия	опростена
възраст	възраст в години	1 точка(ако възрастта >80 години)
мъжки пол	+10 точки	–
неоплазия	+30 точки	1 точка
хронична сърдечна недостатъчност	+10 точки	1 точка
хронично белодробно заболчване	+10 точки	1 точка
сърдечна честота ≥ 110 у/мин	+20 точки	1 точка
систолично кръвно налягане < 100 mm Hg	+30 точки	1 точки
дишателна честота > 30 вдишвания за мин	+20 точки	–
температура < 36 °C	+20 точки	–
промени в психичното състояние	+60 точки	–
артериална кислородна оксигенация $< 90\%$	+20 точки	1 точка
РИСКОВА СТРАТИФИКАЦИЯ		
	I клас: ≤ 65 точки много нисък 30 дневен риск от смърт (0–1.6%)	0 точки = 30 дневен риск от смърт 1.0% (95% CI 0.0%–2.1%)
	II клас: 66–85 точки нисък риск от смърт (1.7–3.5%)	≥ 1 точка(и) = 30 дневен риск от смърт 10.9% (95% CI 8.5%–13.2%)
	III клас: 86–105 точки умерен риск от смърт (3.2–7.1%)	
	IV клас: 106–125 точки висок риск от смърт (4.0–11.4%)	
	V клас: > 125 точки много висок риск от смърт (10.0–24.5%)	

Лечение с нови орални антикоагуланти – характеристика, механизъм на действие, дозировка, показания, поведение при кървене

Директните перорални антикоагуланти (DOAC) са ефективна и безопасна алтернатива за антагонистите на витамин К (ВКА). Те директно инхибират определен елемент от коагулационната каскада в организма.

В зависимост от механизмите на действие, новите класове перорални антикоагуланти могат да се класифицират в две групи:

- директни селективни инхибитори на активирания фактор Ха - rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), Edoxaban (Lixiana)
- директни инхибитори на тромбина (фактор IIa) - dabigatran (Pradaxa)

Тези нови медикаменти имат по-сигурно и удобно приложение за профилактика и терапия на венозен и артериален тромбоемболизъм. Привлекателните свойства на новите орални антикоагуланти включват бързо действие, предсказуем антикоагулантен ефект, нисък риск от кървене в прицелните дози, ниска интерференция с лекарства и храни. Високата селективност на директните тромбинови и анти-Ха-инхибитори позволява те да бъдат прилагани във фиксирани дози, без рутинно мониториране на кръвосъсирването.

В сравнение с варфарин, директните орални антикоагуланти обикновено се свързват с по-нисък процент на големи кръвоизливи и намаляване на риска от фатално кървене и интракраниален кръвоизлив.

ДОАК се налагат първоначално като алтернатива на ВКА по отношение профилактика на исхемичен мозъчен инсулт при пациенти с неклапно предсърдно мъждене.

ДОАК са достатъчно ефикасна алтернатива на ВКА и в случаи на профилактика и лечение на венозен тромбоемболизъм в т.ч. и белодробен тромбоемболизъм.

По-голямата част от тях се отделят чрез бъбреците (dabigatran 80%, rivaroxaban 65-66%), което означава, че могат да кумулират при болни с нарушена бъбречна функция. За намаляване на този риск е необходимо намаление на дозата или мониториране на терапията. Всички ДОАК са контраиндицирани при напреднал стадий на бъбречна не-

достатъчност, като в тези случаи единствена възможност за продължително приложение на орален АК остават ВКА.

Новите антикоагуланти са противопоказани при тежка митрална стеноза и механична клапна протеза, както и при бременност.

Дабигатран компетитивно и обратимо, директно се свързва за активния център на тромбиновата молекула, като инхибира не само свободния, но и свързания в съсирека тромбин. Началото на ефекта на дабигатран започва веднага след приема с пикова плазмена концентрация (C_{max}) и максимален антикоагулантен ефект, достигнат в първите 2 часа. Средният плазмен полуживот (t_{1/2}) е 14–17 часа. Дабигатран се екскретира непроменен главно през бъбреците (~80%), а остатъкът се елиминира през жлъчката. Дабигатран не се метаболизира от цитохром P450 ензимните системи и показва ниско свързване към плазмените белтъци. Плазменият клирънс на дабигатран се повлиява значимо от креатининовия клирънс. Пациенти с умерено (креатининов клирънс <50мл/мин) или изразена (КК<30мл/мин) намалена бъбречна функция, могат да покажат удължена скорост на екскреция и повишени плазмени концентрации на дабигатран, изискващо намаляване на дозата (2 x 75 mg в индикацията превенция на ВТЕ след планово ендопротезиране и възможност за 2 x 110 mg в индикацията превенция на инсулт при предсърдно мъждене).

За лечение на БТЕ и ДВТ се прилага в доза 300mg., приемана като една капсула от 150mg два пъти дневно, независимо от храненето.

Съществува утвърден антидот на Dabigatran - Idarucizumab (Praxbind). Представлява фрагмент от хуманизирано моноклонално антитяло, който се свързва към дебигатран с много висок афинитет, приблизително 300 пъти по-висок от свързващия афинитет на дабигатран към тромбин. Произвежда се във флакони от 2,5гр., като препоръчителната доза Praxbind е 5 g (2 x 2,5 g/50 ml).

Ривароксабан е перорален, директен и обратим инхибитор на FXa, като удължава фазата на инициране на тромбиновото образуване и намалява образуването на тромбин. Ривароксабан бързо се абсорбира след прием с орална бионаличност около 80%, постигайки C_{max} за 2–4 часа при плазмен полуживот t_{1/2} 7–11 часа. Елиминира се главно през бъбреците – 67% (табл.7). Той е контраиндициран при пациенти с тежки чернодробни и бъбречни заболявания.

За лечение на БТЕ и ДВТ се приема в натоварваща доза 15mg два пъти дневно за 3 седмици. След това се продължава с 20mg. веднъж дневно.

Апиксабан е перорален обратим инхибитор на фактор FXa, който има бърза абсорбция, около 60% бионаличност, достига C_{max} за 1–3 часа и има среден плазмен полуживот t_{1/2} 8–15 часа. Приема се в натоварваща доза от 10mg два пъти дневно за 7 дни, последвани от 5mg два пъти дневно. Препоръчителната профилактична доза за рецидивите на БТЕ и ДВТ е 2,5mg два пъти дневно.

Ondexхуа е разрешено за употреба в ЕС лекарство, което се използва за спиране на животозастрашаващо или неконтролирано кървене при възрастни, приемащи апиксабан или ривароксабан. Ondexхуа съдържа активното вещество андексанет алфа. Активното вещество в Ondexхуа андексанет алфа действа като лъжлива цел за инхибиторите на фактор Ха. Вместо това, при прилагането на Ondexхуа антикоагулантите се прикрепят към андексанет алфа и вече не могат да блокират фактор Ха. В резултат прекомерното кървене, причинено от антикоагулантите, намалява.

За профилактика на инсулт и системен емболизъм препоръчителната доза на *Едоксабан* е 60 mg веднъж дневно. Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ - препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно след начална доза парентерален антикоагулант за най-малко 5 дни. Едоксабан и първоначалният парентерален антикоагулант не трябва да се прилагат едновременно.

При инцидент от умерено кървене могат да се приложат следните мероприятия:

- механична компресия
- Хирургична хемостаза
- Заместване на течности
- Кръвопреливане (при необходимост)
- Прясно замразена плазма
- Тромбоцитна субституция При дабигатран:
- Поддържане на адекватна диуреза
- Хемодиализа (при нужда)

Възможни мерки в случай на животозастрашаващо кървене – всички вече изброени плюс:

- Концентрат на протромбинов комплекс (PCC) 25 U/kg (повтаряне 1х,2х при нужда),
- Активиран протромбинов комплекс (Feiba) 50IE/kg, максимум 200IE/kg/дневно.

Таблица 1. Препоръчано INR при перорално антикоагулантно лечение

Показания	Препоръчително INR
Профилактика и лечение на венозна тромбоемболия (включително пулмонална емболия)	2,0- 3,0
Предсърдно мъждене	2,0- 3,0
Пост миокарден инфаркт (с нарастващ риск от тромбоемболични усложнения)	2,0- 3,0
Сърдечна клапна биопротеза	2,0- 3,0
Вторична профилактика при пациенти с антифосфолипиден синдром	2,0 – 3,0
Пациенти с антифосфолипиден синдром и венозен тромбоемболизъм лекувани с антагонист на витамин К	2,0 – 3,5
Механични сърдечни клапи	2,0- 3,5

Таблица 2. Нискомолекулярен хепарин в лечението на БТЕ- дози, режими

Таблица 10: Нискомолекулен хепарин и пентазахарид (фондапаринукс) одобрени за лечение на белодробен емболизъм

	Дозировка	Интервал
Еноксапарин	1,0 mg/kg или 1,5 mg/kg ²	На 12 часа Веднъж дневно ²
Тинзапарин	175 IU/kg	Веднъж дневно ²
Далтепарин	100 IU/kg ^b или 200 IU/kg ^b	На 12 часа ^b Веднъж дневно ^b
Надропарин ^c	86 IU/kg или 171 IU/kg	На 12 часа Веднъж дневно
Фондапаринукс	5 mg (телесно тегло <50 kg); 7.5 mg (телесно тегло 50–100 kg); 10 mg (телесно тегло >100 kg)	Веднъж дневно

Всички режими са с подкожно приложение.

IU – international units (международни единици); НМХ – нискомолекулен хепарин.

²Инжектиране веднъж дневно на еноксапарин в дозировка 1,5 mg/kg е одобрено за вътреболнично лечение на БЕ в САЩ и някои, но не всички, европейски страни.

^bПри пациенти с карцином далтепарин се прилага в дозировка 200 IU/kg телесно тегло (максимум 18 000 IU) веднъж дневно за период от 1 месец, последвана от 150 IU/kg веднъж дневно за 5 месеца.²⁷⁸ След този период антикоагулация с витамин К антагонист или НМХ трябва да продължи неопределено време или до момента, в който карциномът се счита за излекуван.

^cНадропарин не е одобрен за лечение на БЕ във всички страни.

Таблица 3. Нови перорални антикоагуланти- дози

Anticoagulant	Nonvalvular AF - stroke prophylaxis*	VTE treatment ¶	VTE primary prophylaxis Δ
Dabigatran (Pradaxa)	150 mg twice daily	Parenteral anticoagulation for 5 to 10 days; then dabigatran 150 mg twice daily	110 mg for the first day, then 220 mg once daily
Apixaban (Eliquis)	5 mg twice daily	10 mg twice daily for one week, then 5 mg twice daily	2.5 mg twice daily
Edoxaban (Savaysa, Lixiana)	60 mg once daily	Parenteral anticoagulation for 5 to 10 days; then edoxaban 60 mg once daily	
Rivaroxaban (Xarelto)	20 mg once daily with the evening meal	15 mg twice daily with food for three weeks; then 20 mg once daily with food	10 mg once daily, with or without food

Въпроси и задечи/

19.03.2020 год.
Гр. Плевен