

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
23 мая 2008 г.
Регистрационный № 126-1207

**МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ
РЕСТЕНОЗИРОВАНИЯ ПОСЛЕ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
(АНГИОПЛАСТИКИ, СТЕНТИРОВАНИЯ АКШ) ПУТЕМ
КОРРЕКЦИИ УРОВНЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, акад. НАН Беларуси Г.И. Сидоренко, ст. науч. сотр. С.Ф. Золотухина, ст. науч. сотр. Т.Г. Вайханская, науч. сотр. Е.В. Полонецкая, науч. сотр. О.Ф. Кардаш, мл. науч. сотр. О.А. Бинкевич, мл. науч. сотр. О.И. Пашкевич, мл. науч. сотр. Е.Г. Оганова, И.Л. Юркевич

Минск 2008

Список сокращений

АКШ — аортокоронарное шунтирование
АДФ — аденозин-дифосфат
АТ-II — ангиотензин II
БА — баллонная ангиопластика
ВЭМ — велоэргометрия
ГМК — гладкомышечные клетки
ГЦ — гомоцистеин
ГГЦ — гипергомоцистеинемия
ДДС — должный диаметр сосуда
ДПА — диаметр плечевой артерии
ДФН — дозированная физическая нагрузка
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ИЛ — интерлейкины
ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста
ICAM — молекулы межклеточной адгезии
КА — коронарная артерия
КАГ — коронароангиография
КС — коронарное стентирование
КШ — коронарное шунтирование
ЛКА — левая коронарная артерия
МАК — молекулы клеточной адгезии
МВ — межклеточное вещество (экстрацеллюлярный матрикс)
МДС — максимальный диаметр сосуда
МСР-1 — белок-хемоаттрактанта моноцитов
ММП — матриксные металлопротеиназы
МТГФР — метилентетрагидрофолат редуктаза
ОХС — общий холестерин
ПА — плечевая артерия
ПАЛФ — пиридоксальфосфат
ПОЛ — перекисное окисление липидов
РГ — реактивная гиперемия
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
СН — стенокардия напряжения
Вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок
ТГ — триглицериды
ТФН — толерантность к физической нагрузке
ТФР — тромбоцитарный фактор роста
ФК — функциональный класс
ФНО- α (β) — факторы некроза опухоли
ФР — факторы роста
ФРФ — фактор роста фибробластов
ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика

ЭЗДВ — эндотелийзависимая вазодилатация

ЭКГ — электрокардиография

ЭхоКГ — эхокардиография

VCAM — сосудистые молекулы адгезии

Как известно, интервенционное вмешательство позволяет существенно улучшить венечное кровообращение, нарушенное при ишемической болезни сердца (ИБС). Это относится как к ангиопластике и стентированию, если речь идет о стенозировании одной или двух коронарных артерий, так и к хирургической реваскуляризации (аорто- и маммарокоронарное шунтирование), если речь идет о множественном стенозировании. Данные виды интервенционных вмешательств применяются не только при стабильной стенокардии, но и при остром коронарном синдроме при соответствующих показаниях.

Их эффективность, однако, может ограничиваться развитием рестенозирования за счет пролиферации неоинтимы и сосудистого ремоделирования. По данным исследования STENTIM-2 частота рестенозирования составляет 39,6% после ангиопластики и 25,3% после стентирования.

В течение последнего десятилетия активно исследуется роль повышенного содержания гипергомоцистеина (ГЦ), как независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Известные данные о повреждающем действии гипергомоцистеинемии (ГГЦ) на клетки гладкой мускулатуры сосудов и функциональную активность эндотелия позволяют говорить о ее роли в развитии рестенозов после инвазивных вмешательств на коронарных артериях. Проведенные к настоящему времени исследования по этой проблеме единичны, а полученные в них данные носят противоречивый характер. Так, в работе, выполненной G. Schnyder et al. (2002) установлено, что частота развития рестенозов и больших сосудистых катастроф после проведения ангиопластики была примерно в два раза ниже при исходном уровне ГЦ плазмы $9,3 \pm 3,8 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ($P < 0,001$), чем при более высоких значениях этого показателя. В то же время в исследовании S.T.S. Miner et al. (2000) такой взаимосвязи между исходным уровнем ГЦ в сыворотке крови и частотой развития рестенозов после коронарной ангиопластики и стентирования обнаружено не было. При этом следует отметить, что в обеих ситуациях анализировались случаи, когда концентрация ГЦ в сыворотке крови не превышала $15 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$.

В доступной литературе нами не было обнаружено работ, в которых бы анализировалось влияние более высоких концентраций ГЦ на развитие рестенозов. Не исследовалась и динамика содержания ГЦ в крови в течение первых 6 месяцев после интервенционных вмешательств на коронарных сосудах, а также взаимоотношения между концентрацией ГЦ, острофазными маркерами воспаления и функциональной активностью эндотелия у данной категории пациентов. Не изучалась эффективность медикаментозных воздействий на уровень ГЦ сыворотки крови у лиц, перенесших интервенционное вмешательство на венечных артериях.

Вместе с тем в настоящее время доказана возможность снижения концентрации ГЦ в системном кровотоке путем введения витаминных комплексов, содержащих фолиевую кислоту, витамины В₆ и В₁₂.

В инструкции изложен метод применения данного комплекса, содержащего В₆ — 2,0 мг, В₁₂ — 1,0 мкг, В₂ — 2,0 мг, фолиевую кислоту — 400,0 мкг, аскорбиновую кислоту — 75,0 мг, ионы магния — 30,0 мг в лечении больных ИБС с сопутствующей гипергомоцистеинемией, которым предстоят интервенционные вмешательства на коронарных артериях или прямая реваскуляризация миокарда.

Рекомендуется для использования в кардиологических учреждениях Республики Беларусь.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Ангиографический блок для проведения коронаровентрикулографии.
2. Электrokардиограф.
3. Холтер-монитор.
4. Оборудование для биохимических исследований (помимо общеклинических): спектрофотометр «СОЛАР PV1251», агрегометр «СОЛАР AP2110», рН-метр.
5. Назначаемые препараты:
 - а) витаминные комплексы для коррекции гипергомоцистеинемии, содержащие не менее 2,0 мг витамина В₆, 1,0 мкг витамина В₁₂, 2,0 мг витамина В₂, 200,0 мкг фолиевой кислоты;
 - б) препараты базовой терапии (нитраты, β-адреноблокаторы антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, по показаниям — диуретики и кордарон).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

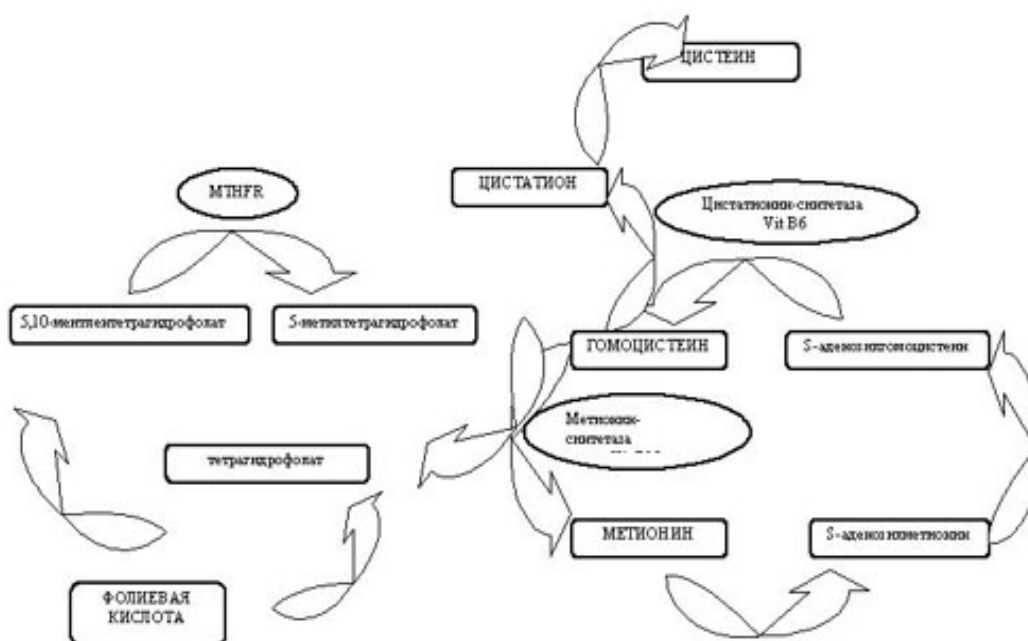
1. Ишемическая болезнь сердца со стенокардией II–IV функциональных классов по Канадской классификации.
2. Ангиографически подтвержденный критический стеноз коронарных артерий.
3. При наличии у больных стабильной стенокардии признаков хронической сердечной недостаточности кровообращения II–IV функциональных классов по Нью-Йоркской классификации.
4. Наличие у больных стабильной стенокардией сопутствующих поражений других сосудистых регионов: критических стенозов брахиоцефальных артерий, почечной артерии или периферических сосудов.
5. Наличие у больных стабильной стенокардией сопутствующей гипергомоцистеинемии легкой или умеренной степени.
6. Наличие у больных стабильной стенокардией сопутствующей недостаточности витаминов витамина В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты.
6. Проведение баллонной ангиопластики или аортокоронарного/маммарокоронарного шунтирования в условиях экстракорпорального кровообращения или на работающем сердце.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказанием к назначению витаминных комплексов, включающих фолиевую кислоту, витамины В₆ и В₁₂, является индивидуальная непереносимость, входящих в их состав ингредиентов.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Гомоцистеин — серосодержащая аминокислота, описанная Butz и duVigneaud в 1932 г. В небольшом количестве содержится в плазме крови. Не являясь структурным элементов белков, гомоцистеин не поступает в организм с пищей. Единственный его источник — метаболизм метионина, одной из 8 незаменимых аминокислот. Из гомоцистеина может образовываться цистеин — еще одна аминокислота. Часть гомоцистеина может превращаться обратно в метионин (схема). Кофакторами ферментов, регулирующих метаболические процессы, являются витамины, в первую очередь, фолиевая кислота, пиридоксин (витамин В₆), цианокобаламин (витамин В₁₂).



Увеличение содержания гомоцистеина в крови обусловлено, прежде всего, дефицитом витаминов. Это может быть связано с недостаточным поступлением их с пищей или нарушением усвоения; неполноценностью участвующих в обмене гомоцистеина ферментов вследствие генетических дефектов; влиянием некоторых лекарств (метформин, эуфиллин) и рядом заболеваний (онкологических, ХПН и др.).

Многие исследования показали увеличение частоты атеросклероза соответственно повышению уровня гомоцистеина. Риск смерти больных

коронарным атеросклерозом увеличивался с ростом содержания гомоцистеина в крови. Гипергомоцистеинемия провоцирует тромбообразование, нарушение вазомоторной функции эндотелия, обладает провоспалительным действием и активирует неоинтимальную гиперплазию.

Поскольку эти процессы играют важную роль в процессах рестенозирования после интервенционных вмешательств на коронарных артериях, гипергомоцистеинемия у пациентов, которым предстоит подобного рода вмешательства, требует адекватной коррекции. Ее основу составляют фолиевая кислота, витамины В₆ и В₁₂, участвующие в регуляции метаболизма гомоцистеина.

Схема витаминной коррекции гипергомоцистеинемии у больных ИБС, которым предстоит вмешательства на коронарных артериях, следующая:

I. С целью профилактики рестенозирования при выполнении интракоронарных вмешательств или коронарного шунтирования проводится предварительный отбор контингентов больных, у которых имеется гипергомоцистеинемия.

В группу риска входят пациенты, у которых определен уровень гомоцистеина в сыворотке (плазме) крови одним из применяемых в настоящее время методов: ВЭЖХ или иммуноферментного анализа, а также больные с наличием дефицита витаминов, принимающих участие в обмене гомоцистеина, который установлен с помощью общепризнанных лабораторных методов или путем расчета нутриентного состава суточного рациона.

Отдельно следует отметить пациентов с сахарным диабетом I и II типа, у которых, по данным литературы, повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови встречается в 90% случаев.

II. Процесс дооперационного обследования включает комплекс следующих мероприятий:

1. Электрокардиографию в 12 отведениях.
2. Эхокардиографию и ВЭМ-пробу.
3. Исследование вазомоторной функции эндотелия.
4. Определение гомоцистеина в сыворотке (плазме) крови.
5. Оценка обеспеченности фолиевой кислотой, витаминами В₆ и В₁₂ (приложение).

Витаминный комплекс, содержащий фолиевую кислоту, витамины В₆ и В₁₂, назначается курсом в течение 3–4 недель в дозах 100–200% от рекомендуемых норм потребления для коррекции гипергомоцистеинемии и вывода обеспеченности указанными витаминами на оптимальный уровень перед вмешательством и в период после вмешательства в дозах от 30 до 50% рекомендуемых норм потребления для поддержания адекватной обеспеченности, по крайней мере, еще в течение 6 месяцев. В период после вмешательства назначение витаминов рекомендуется с 7–10 суток после нормализации острофазных маркеров воспаления.

Базовая терапия включает нитраты, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, антагонисты кальция, при необходимости кордарон.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

При соблюдении требований к отбору больных на этапах проведения обследования применение витаминных комплексов, содержащих указанные компоненты, осложнений не вызывало.

Нет необходимости в превышении рекомендуемых норм потребления фолиевой кислоты.

Недоказанной является целесообразность назначения указанных витаминов для профилактики рестенозирования в случаях нормального содержания гомоцистеина в сыворотке (плазме) крови и адекватной обеспеченности фолиевой кислотой, витаминами В₆ и В₁₂.

Приложение

Протокол витаминной коррекции гипергомоцистеинемии
при ишемической болезни сердца с применением витаминных комплексов, содержащих фолиевую кислоту, витамины
В₆ и В₁₂

Нозологическая форма	Экспертная диагностика		Мероприятия по подготовке и интраоперационному ведению		Критерии оценки эффективности
	Обязательная	Дополнительная	Перечень мероприятий	Время их проведения	
ИБС Стабильная стенокардия II–IV функционального класса Сердечная недостаточность II–IV ФК по NYHA	Клинико-инструментальное обследование Коронаровентрикулография ЭхоКГ ЭКГ-12 лабораторное обследование (определение уровня ГЦ, оценка витаминного статуса)	Исследование вазомоторной функции эндотелия, агрегации тромбоцитов, вч-СРБ	Проведение базовой антиангинальной терапии и фармакологической коррекции сердечной недостаточности. При наличии ГЦ: витаминный комплекс, содержащий фолиевую кислоту, витамины В ₆ и В ₁₂	До и после вмешательства на коронарных артериях	Отсутствие ангиографически подтвержденного и «клинического» рестеноза в течение 6 месяцев после вмешательства, нормализация уровня ГЦ