

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Ходжаев В.А.

16 июля 2010 г.

Регистрационный номер № 171-1208

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ПОСТПЕРИКАРДИОТОМНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ ИБС
И/ИЛИ ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА ПОСЛЕ
ОПЕРАЦИИ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии»

АВТОРЫ:

О.Ф. Кардаш, Л.Г. Гелис, Л.Г. Шестакова, М.В. Белевцев, Ю.П.Островский,
Д.И. Крачак, О.Г. Черноокий, Л.Б. Коростелева,
Л.В. Мовчан

Минск 2010

В инструкции изложены принципы клинико-лабораторного контроля воспалительного ответа организма и дифференцированной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и/или приобретенными пороками сердца после хирургической реваскуляризации миокарда с целью профилактики постперикардитомного синдрома, полиорганной недостаточности и инфекционно-гнойных осложнений, обусловленных иммунными нарушениями раннего послеоперационного периода.

Рекомендуется для использования в кардиохирургических, кардиологических отделениях учреждений здравоохранения Республики Беларусь.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Коррекция нарушений в иммунной системе (с целью профилактики полиорганной недостаточности, постперикардитомного синдрома и инфекционно-гнойных осложнений) у пациентов с ИБС и/или приобретенными пороками сердца после операции на открытом сердце.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, МАТЕРИАЛОВ И РЕАКТИВОВ

Для лабораторного контроля воспалительного ответа организма необходимо:

Оборудование

- проточный цитофлуориметр;
- биохимический анализатор;
- иммуноферментный анализатор;
- компьютер и принтер для печати протоколов исследования.

Реактивы:

- реактивы для определения субпопуляционного состава лимфоцитов;
- диагностические наборы для определения цитокинов, церулоплазмينا, высокочувствительного С-реактивного белка.

Средства, влияющие на выраженность системной воспалительной реакции:

Первостепенную роль в патогенетической терапии постперикардитомного синдрома играют противовоспалительные препараты, иммуномодуляторы и антигипоксанты. Медикаментозное лечение следует проводить до тех пор, пока существует риск развития полисерозита и инфекционно-гнойных осложнений. Как правило, этот срок составляет 1 мес.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС)

- с выраженной противовоспалительной активностью (диклофенак-натрий, диклофенак-калий, ибупрофен, индометацин, мелоксикам, нимесулид, пироксикам);
- со слабой противовоспалительной активностью (кеторолак, ацетаминофен);
- комбинированные препараты (реопирин, баралгин).

Кортикостероидные гормоны:

- короткого действия (дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон);
- длительного действия (бетаметазон).

Производные ксантина — пентоксифиллин

В основе положительного лечебного эффекта пентоксифиллина лежит его влияние на функциональные свойства клеточных элементов крови: увеличение деформируемости эритроцитов, нейтрофилов и моноцитов; уменьшение агрегации эритроцитов и тромбоцитов, снижение уровня фибриногена плазмы крови и активности нейтрофилов (что подавление продукции свободных радикалов, адгезии и агрегации, высвобождение эластазы, снижение уровней воспалительных цитокинов в крови). Он может блокировать действие воспалительных цитокинов, которые регулируют функцию клеток сосудистой стенки. Эффекты пентоксифиллина на эритроциты и нейтрофилы частично связаны с ингибированием фосфодиэстеразы и последовательным увеличением внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), играющего важную роль в контроле активации и пролиферации моноцитов, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. Вызываемое препаратом увеличение уровня цАМФ происходит параллельно со снижением агрегации тромбоцитов, уменьшением образования гранулоцитами кислородных радикалов и фактора некроза опухоли альфа.

Индукторы интерферона

Акридиноуксусная кислота (циклоферон) — синтетический индуктор эндогенного интерферона с широким спектром противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной, антипролиферативной, противоопухолевой активности, нормализующий различные звенья иммунитета в зависимости от исходного уровня.

Антигипоксанты

Цитофлавин — комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов-витаминов (рибофлавина-мононуклеотида (витамин В₂) и никотинамида (витамин РР) — оказывает положительное влияние на процессы энергообразования в клетке, уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты.

Лейкоцитарный фильтр артериальной крови для экстракорпорального кровообращения

Лейкоцитарные фильтры снижают уровень циркулирующих активированных лейкоцитов, удаляют 100% микросгустков и нитей фибрина диаметром не менее 4 мкм, до 95% активированных компонентов комплемента (анафилотоксины — С3а, С5а); до 85% хемокинов — интерлейкин-8 и антигепариновый фактор тромбоцитов; до 35% эндогенного агониста агрегации тромбоцитов (β-тромбоглобулин). При фильтрации системами Pall (LeukoGuard LG TM) не индуцируется синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкин-1β и туморнекротизирующий

фактор- α , ответственных за развитие системной воспалительной реакции. Наиболее эффективное время работы лейкоцитарных фильтров — до 60 мин.

Лейкоцитарный фильтр для эритроцитной массы, остаточной крови из физиологического контура экстракорпорального кровообращения удаляет частицы разрушенных тканей и клеток, выделившиеся из них биологически активные вещества с последующим отмыванием эритроцитов большим объемом физиологического раствора.

Специалисты:

- кардиолог, кардиохирург, реаниматолог, терапевт, реабилитолог, врач лабораторной диагностики с опытом работы не менее 3 лет;
- фельдшер лаборант не менее II квалификационной категории.

**ТЕХНОЛОГИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПОСТПЕРИКАРДИОТОМНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС
И/ИЛИ ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ**

Лабораторный контроль экспрессии маркеров системной воспалительной реакции, иммунного статуса и антиоксидантной системы проводится до операции и/или на 7-е сут. раннего послеоперационного периода для выявления факторов риска развития синдрома системного воспалительного ответа, оценки тяжести состояния, дифференцированного назначения средств, влияющих на выраженность системной воспалительной реакции, определения ответа на проводимую терапию и включает:

- общий анализ крови с тромбоцитами;
- Расчет концентрации интерлейкина- 1β , интерлейкина-6 в сыворотке периферической крови (уровень интерлейкина-6 >30 пг/мл до операции является фактором повышенного риска развития полиорганной недостаточности; содержание интерлейкина- $1\beta >50$ пг/мл или интерлейкина-6 >10 пг/мл через неделю после кардиохирургического вмешательства увеличивает вероятность возникновения полисерозита);
- субпопуляционный состав лимфоцитов при проточной цитометрии (увеличение абсолютного содержания естественных киллеров $>0,3 \cdot 10^9$ /л, относительного числа Т-киллеров $>15\%$, экспрессии маркера активации лимфоцитов $CD3^+25^+ >15\%$ свидетельствует о повышении активности Т-лимфоцитов);
- антиоксидантный потенциал организма оценивается по концентрации церулоплазмينا (снижение содержания церулоплазмينا менее 0,2 г/л до операции определяет ведущую роль гипоксии в развитии иммунной дисфункции после операции)
- высокочувствительный С-реактивный протеин (вчСРБ) (концентрация вчСРБ $0,03 > г/л$ на 7-е сут. после вмешательства на открытом сердце свидетельствует о выраженности и склонности к пролонгированию воспалительного ответа организма).

До кардиохирургического вмешательства оценка медиаторов воспаления, состояния иммунной системы позволяет выделить группы пациентов повышенного риска развития системной воспалительной реакции, определить показания к дифференцированному назначению средств для профилактики постперикардиотомного синдрома.

На 7-е сут. послеоперационного периода исследование цитокинового профиля и белков острой фазы (вчСРБ) определяет эффективность проводимой терапии и отвечает на вопрос о необходимости дополнительного назначения противовоспалительных препаратов.

Клинико-инструментальная характеристика постперикардиотомного синдрома

Постперикардиотомный синдром возникает в течение 1 недели – 6 мес. после операции на открытом сердце, и является проявлением системного иммунопатологического процесса. Характеризуется поражением перикарда и/или плевры (боли в грудной клетке, накопление экссудата — жидкости, содержащей более 30 г/л белка с рН менее 7,3), пневмонитом, лихорадкой, одышкой, миалгиями, артралгиями. Отчетливые перкуторные признаки плеврального выпота появляются при скоплении свыше 500 мл жидкости. В 1-4% случаев воспалительный выпот в полости перикарда приводит к тампонаде сердца.

Ультразвуковая оценка выпота в полости перикарда

Ультразвуковое исследование позволяет выявить выпот, когда количество жидкости превышает 15-35 мл. Используют следующие градации выраженности выпота: маленький (расхождение листков перикарда в диастолу <10 мм), умеренный (≥ 10 мм), большой (≥ 20 мм) и очень большой (≥ 20 мм и сдавление сердца). При развитии тампонады сердца регистрируется коллапс правого предсердия в систолу, коллапс правого желудочка в диастолу, коллапс левого желудочка в диастолу, расширение нижней полой вены, отсутствие ее спадения на вдохе, увеличение кровотока через трикуспидальный клапан более 25% на вдохе при спокойном дыхании, редукция кровотока через аортальный и митральный клапаны более 25% во время спокойного вдоха.

Ультразвуковая оценка выпота в плевральной полости

Ультразвуковой метод очень чувствителен и дает возможность обнаружить минимальное скопление плевральной жидкости (менее 100 мл). Используют следующие градации выраженности выпота: маленький (расхождение листков плевры на вдохе <20 мм по лопаточной линии), умеренный (≥ 20 мм), большой (≥ 50 мм) и очень большой (≥ 100 мм).

Рентгенологическая оценка выпота в полости перикарда

При рентгенографии грудной клетки большой выпот в перикарде выглядит как кардиомегалия с четкими контурами. На боковых рентгенограммах наличие выпота в перикарде может быть заподозрено на основании светлых линий в пределах границы сердца и перикарда. Рентгенологически количество жидкости в полости перикарда не характеризуется.

Рентгенологическая оценка выпота в плевральной полости.

Рентгенологическим методом можно обнаружить не менее 300 мл выпота, когда уровень его выходит за пределы реберно-диафрагмального синуса. Используют следующие градации выраженности выпота: маленький (затемнение реберно-диафрагмальных синусов), умеренный (<25% объема одной плевральной полости), большой ($\geq 25\%$ объема одной плевральной полости) и очень большой ($\geq 50\%$ объема одной плевральной полости). При очень больших плевральных выпотах происходит смещение срединной тени в противоположную сторону.

Дифференцированное лечение постперикардитомного синдрома у пациентов с ИБС и/или приобретенными пороками сердца после операции на открытом сердце

Профилактика полиорганной недостаточности

При выраженном локальном воспалении или несостоятельности механизмов, ограничивающих его течение, некоторые из цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин- 1β , интерлейкин-6, интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста- β , интерферон- γ) могут проникать в системную циркуляцию, оказывая длиннодистантные эффекты. В случае неспособности регулирующих систем к поддержанию гомеостаза деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома ДВС, формированию отдаленных очагов системного воспаления, развитию органной дисфункции.

Для профилактики полиорганной недостаточности стандартно в первичное заполнение физиологического контура искусственного кровообращения вводится 1 г метилпреднизолона и 2 млн МЕ апротинина. В конце искусственного кровообращения осуществляется лейкоцитарная фильтрация остаточной крови из физиологического контура экстракорпорального кровообращения.

Дополнительно при исходном снижении церулоплазмينا менее 0,2 г/л в начале искусственного кровообращения или анестезии вводится 10 мл цитофлавина; при исходном уровне церулоплазмينا более 0,2 г/л назначается 10 мл 1%-го раствора пентоксифиллина; при концентрации интерлейкина-6 более 30 пг/мл вводится 10 мл 1%-го раствора пентоксифиллина и 1 г метилпреднизолона. При дооперационном повышении относительного содержания Т-киллеров более 15% или естественных киллеров более $0,3 \cdot 10^9$ /л, или экспрессии $CD3^+25^+$ более 15%, или длительности операции более 300 мин. в дополнение к медикаментозным средствам в конце искусственного кровообращения осуществляется лейкоцитарная фильтрация артериальной крови в период за 20–30 мин. до снятия зажима с аорты до остановки искусственного кровообращения. Этот период времени является пиком активации лейкоцитов.

Профилактика полисерозита

При дооперационном снижении антиоксидантного потенциала организма (церулоплазмин менее 0,2 г/л до операции) назначается цитофлавин 10 мл внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора 4 дня после операции, затем в таблетированной форме (2 таблетки 2 раза в день) в течение 1 месяца

При исходном уровне церулоплазмина более 0,2 г/л применяется пентоксифиллин (10 мл 1% раствор на 200 мл изотонического раствора внутривенно капельно в первые 3-е сут., затем в таблетированной форме 600 мг/сут. до 1 мес.).

При сохраняющейся цитокинемии (интерлейкин-1 β >120 пг/мл или интерлейкин-6>50 пг/мл) на 7-е сутки после операции к проводимой терапии добавляется 7 мг бетаметазона (внутримышечно). При содержании интерлейкина-1 β >50 пг/мл, но <120 пг/мл или интерлейкина-6>10пг/мл, но <50пг/мл дополнительно к пентоксифиллину или цитофлавиноу внутрь назначаются нестероидные противовоспалительные препараты (нимесулид 100 мг/сут., или мелоксикам 15 мг/сутки, или диклофенак-калий/диклофенак-натрий 150 мг/сутки) до 1 мес.

Лечение постперикардитомного синдрома

При клинически проявляющемся постперикардитомном синдроме без явлений полисерозита или с маленьким/умеренным выпотом в полости перикарда/плевры показано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (нимесулид 100 мг/сутки, или мелоксикам 15 мг/сут., или диклофенак-калий/диклофенак-натрий 150 мг/сутки до 1 мес.) при уровне вЧСРБ <0,03 г/л, кортикостероидных гормонов (7 мг бетаметазона внутримышечно) при величине >0,03 г/л. При большом количестве жидкости в полости перикарда/плевры показано дренирование полости и назначение глюкокортикостероидов (7 мг бетаметазона внутримышечно).

Профилактика инфекционно-гнойных осложнений

Недостаточность кровообращения и артериальная гипоксемия сопровождаются развитием вторичного иммунодефицитного состояния, которое усугубляется после кардиохирургической операции. Для иммунореабилитации после операции на открытом сердце на фоне стандартной антибактериальной терапии показано введение акридиноуксусной кислоты (циклоферон) по схеме: внутримышечные инъекции (12,5%-й раствор — 2 мл) — первая инъекция за сутки до операции или в первые 24 ч. после операции, затем на 2, 4, 6-й день после операции с последующим назначением таблетированной формы препарата (300 мг/сутки) на 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29-й день после операции.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИЛИ ОШИБКИ.

Возможные осложнения связаны с медикаментозной терапией и применением лейкоцитарного фильтра.

Осложнения терапии нестероидными противовоспалительными препаратами

- аллергические реакции (зуд, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок, синдромы Лайелла и Стивенса–Джонсона, аллергический интерстициальный нефрит): следует отменить применяемые медикаменты и назначить антигистаминные препараты (димедрол, супрастин, пипольфен); при анафилактическом шоке ввести адреналин, кортикостероиды, плазмозамещающие средства;
 - желудочно-кишечные расстройства (*НПВС-гастродуоденопатия* — тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея) не требуется отмена препарата, назначаются H₂-блокаторы (ранитидин) или омепразол;
 - обострение язвенной болезни — отмена НПВС и назначение антацидных, антисекреторных и гастропротективных средств;
 - кровотечения и перфорации — следует отменить нестероидные противовоспалительные средства, госпитализировать пациента в хирургический стационар
 - нарушения водно-электролитного обмена: задержка воды, отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, рост уровня креатинина в сыворотке, повышение артериального давления; следует уменьшить дозу НПВС, назначить салуретики;
 - интерстициальный нефрит требует отмены препаратов и назначения растительных противовоспалительных средств (канефрон, отвар фиалки, сушеницы, ортосифона);
 - апластическая анемия и агранулоцитоз — следует отменить препарат, при снижении в периферической крови лейкоцитов менее $2 \cdot 10^9/\text{л}$ или эритроцитов менее $2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ госпитализировать пациента в гематологический стационар;
 - коагулопатия — при снижении функциональной активности тромбоцитов (степень агрегации тромбоцитов на 1,5М аденозиндифосфорной кислоты менее 30%) следует уменьшить дозу нестероидных противовоспалительных средств;
 - гепатотоксичность — повышение активности трансаминаз более чем в 3 раза, желтуха, гепатит требуют отмены препарата
 - бронхоспазм — необходима отмена препаратов ацетилсалициловой кислоты.

Осложнения при приеме кортикостероидов:

- **аллергические реакции** (зуд, крапивница) требуют отмены препарата и назначения антигистаминных веществ (димедрол, супрастин, пипольфен);
- обострение язвенной болезни — следует снизить дозу преднизолона и назначить антацидные, антисекреторные и гастропротективные средства;
- симптомокомплекс Иценко–Кушинга — уменьшение дозы препаратов, назначение салуретиков;
- гипергликемия — уменьшение дозы кортикостероидов, назначение препаратов сульфонилмочевины;
- остеопороз исчезает после отмены кортикостероидов

- геморрагический панкреатит требует отмены кортикостероидов, госпитализации в хирургический стационар;
- тахикардия не требует отмены препарата, назначаются селективные бета-блокаторы.

Осложнения при приеме цитофлавина

- головная боль, покраснение кожи тела не требуют отмены препарата
- аллергические реакции — необходимо прекратить прием лекарства.

Осложнения при терапии пентоксифиллином

- желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея) наблюдаются в начале лечения пентоксифиллином, который временно отменяется до купирования симптомов раздражения желудочно-кишечного тракта, а затем его прием возобновляется — после еды в минимально эффективных дозах;
- гипотония — следует уменьшить дозу пентоксифиллина
- головная боль, головокружение, покраснение лица — не требует отмены препарата

Осложнения при применении лейкоцитарного фильтра

- кровопотеря в раннем послеоперационном периоде более 600 мл/сутки — переливание тромбоцитарной массы, свежезамороженной плазмы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказания к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов

Абсолютные

- острые эрозивно-язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта;
- острое внутреннее кровотечение;
- геморрагический инсульт;
- повышенная чувствительность к препарату;
- заболевания крови (гемофилия, геморрагические диатезы);
- тяжелая почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- аспириновая бронхиальная астма (для АСК).

Относительные

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- недавнее (в течение 10 дней) кровотечение из желудочно-кишечного тракта или мочеполовых органов;
- беременность.

Противопоказания к назначению кортикостероидов

Абсолютные

- артериальная гипертензия (АД более 180/100 мм рт.ст.);
- болезнь Иценко–Кушинга
- аллергическая реакция на препарат;
- психоз;
- сифилис;

- активная форма туберкулеза.

Относительные

- остеопороз;
- сахарный диабет;
- беременность и лактация;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Противопоказания к назначению цитофлавина

Абсолютные

Индивидуальная непереносимость

Относительные

- гипотония;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

Противопоказания к назначению пентоксифиллина

Абсолютные

- аллергическая реакция на препарат;
- острый и подострый периоды инфаркта миокарда;
- нестабильная стенокардия;
- кровотечение;
- I триместр беременности.

Относительные

- гипотония;
- перфузионное артериальное давление во время искусственного кровообращения <50 мм рт. ст.;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- дисциркуляторная энцефалопатия III ст.