

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть

30 октября 2009 г.

Регистрационный № 175-1208

**МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА
ПРИ АНГИОПЛАСТИКЕ, СТЕНТИРОВАНИИ, КОРОНАРНОМ
ШУНТИРОВАНИИ И РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭНОКСАПАРИНА И РЕАМБЕРИНА**

инструкция по применению

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

АВТОРЫ: д-р мед. наук, акад. Г.И. Сидоренко, д-р мед. наук, проф.
Ю.П. Островский, д-р мед. наук Л.Г. Гелис, канд. мед. наук И.В. Лазарева,
канд. мед. наук Е.А. Медведева, Ю.П. Петров, О.Л. Полонецкий,
А.Э. Бейманов, Н.А. Шибeko, С.Ф. Золотухина

Минск 2009

Список сокращений

АКШ — аортокоронарное шунтирование
БЦА — брахиоцефальные артерии
ВСР — вариабельность сердечного ритма
ИК — искусственное кровообращение
ИЛС — индекс локальной сократимости
КДО — конечно-диастолический размер
КСО — конечно-систолический размер
МА — мерцательная аритмия
МВ-КФК — фракция креатинфосфокиназы
МКШ — маммарокоронарное шунтирование
КШ — коронарное шунтирование
ОКС — острый коронарный синдром
ОЛЖ — острая левожелудочковая недостаточность
СН — сердечная недостаточность
ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФВПЖ — фракция выброса правого желудочка
ФЖ — фибрилляция желудочков
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

В инструкции изложены медикаментозные методы защиты миокарда при ангиопластике и стентировании коронарных артерий (эноксапарин, реамберин), а также при коронарном шунтировании и реконструктивных операциях (реамберин до- и после кардиохирургических вмешательств) у пациентов с острым коронарным синдромом. Рекомендуются для использования в кардиологических, реанимационных, рентгенангиографических и кардиохирургических учреждениях Республики Беларусь.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Для выбора адекватной тактики ведения пациентов с ОКС по неотложным показаниям проводится клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, для которого требуется следующее оборудование:

- ангиографический блок для проведения коронаровентрикулографии;
- электрокардиограф;
- эхокардиограф;
- холтермонитор для ЭКГ;
- оборудование и наборы реактивов для биохимических исследований (кардиоспецифичные ферменты, включая TnI, липидный спектр, глюкоза, креатинин, билирубин, электролиты крови) и контроля основных параметров гемостаза (коагуло-, агрегатограмма);
- коагулометр;
- агрегатометр.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острый коронарный синдром с инвазивными методами лечения: ангиопластика, стентирование, коронарное шунтирование, реконструктивные операции.

Клинические показания для неотложных (48–72 ч) инвазивных методов лечения ОКС

Согласно Европейским рекомендациям по лечению ОКС без подъема сегмента ST и рекомендациям Европейской Ассоциации кардиологов по инвазивным вмешательствам (2007) показаниями для срочной (в течение 48 ч) ангиографии и прямой реваскуляризации миокарда являются:

- повторяющиеся ангинозные боли в покое;
- динамика сегмента ST — депрессия более 0,1 мВ или транзиторная (менее 30 мин) элевация ST более 0,1 мВ;
- повышение уровней тропонина I, тропонина T или МВ-КФК;
- гемодинамическая нестабильность;
- угрожающие аритмии (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков);
- ранняя постинфарктная стенокардия.

В остальных случаях проводится оптимальная медикаментозная терапия с отсроченной ангиографией и прямой реваскуляризацией миокарда после стабилизации состояния. Определяющую роль в выборе эндоваскулярных или хирургических методов реваскуляризации играют «ангиографические характеристики стенозов», состояние сократимости миокарда, наличие жизнеспособности миокарда и его объем, а также техническая доступность стенозированного участка для выполнения ЧКВ в условиях конкретного учреждения, зависящая от опыта хирургов, наличия необходимого инструментария и качества аппаратуры для визуализации коронарных артерий.

Показания к эндоваскулярным методам лечения:

Класс I: гемодинамически значимые стенозы нескольких коронарных артерий, анатомически удобные для вмешательства, с нормальной функцией левого желудочка и без диабета (уровень обоснованности A).

Показания к коронарному шунтированию:

1. Класс I: стеноз ствола левой коронарной артерии (уровень обоснованности A).

2. Стенозы трех основных коронарных артерий, особенно при сниженной сократительности миокарда (ФВ менее 50%) (уровень обоснованности A).

3. Стенозы двух коронарных сосудов со значимым сужением в проксимальном отделе передней нисходящей коронарной артерии и/или со сниженной общей сократимостью миокарда (ФВ менее 50%), или явной ишемией миокарда по данным неинвазивного обследования (уровень обоснованности A).

Состояния, при которых могут быть выполнены ЧКВ или КШ:

1. Класс I: стенозы коронарных сосудов без значимого сужения проксимального отдела левой передней нисходящей артерии с большой зоной жизнеспособного миокарда и признаками высокого риска по данным неинвазивного обследования (уровень обоснованности B).

2. Класс IIa: стенозы одного или двух коронарных сосудов без значимого сужения проксимального отдела левой передней нисходящей артерии с зоной жизнеспособного миокарда умеренной (средней) распространенности и ишемией во время неинвазивного обследования (уровень обоснованности B).

3. Стеноз одного коронарного сосуда со значимым сужением проксимального отдела левой передней нисходящей артерии (уровень обоснованности B).

Показания для коронарного шунтирования и реконструктивных операций:

- ангиографически подтвержденный критический стеноз ствола левой коронарной артерии или множественные стенозы коронарных артерий;
- наличие сопутствующей мешотчатой аневризмы левого желудочка, недостаточности митрального, трехстворчатого клапана III–IV степени;
- наличие критического стеноза аортального, митрального клапанов;

- наличие низкой фракции левого (ФВ<50) и/или правого (ФВ<40) желудочков с клиническими признаками хронической недостаточности (II–IV функциональных классов по Нью-Йоркской классификации);
- наличие мультифокального атеросклероза в других сосудистых регионах: критические стенозы брахиоцефальных, почечных или периферических сосудов нижних конечностей;
- наличие сопутствующего сахарного диабета, почечной и/или печеночной недостаточности.

1.6. Показания для фармакологической защиты миокарда при эндоваскулярных методах лечения

Коронарная ангиопластика и стентирование являются более щадящими методами инвазивного вмешательства, чем коронарное шунтирование. Однако несмотря на это риск развития тромбозов и реперфузионных повреждений (станнирующий миокард, синдром невосстановленного кровотока (no-reflow), кардиальных осложнений (инфаркт миокарда) достаточно велик.

Основными предпосылками к их развитию являются анатомические изменения коронарного русла (устьевые и бифуркационные поражения коронарных артерий, боковых ветвей, наличие внутрисосудистых тромбозов, артерии малого калибра, протяженность поражения более 25 мм и др.), клинические факторы риска, к которым в первую очередь относится острое течение заболевания (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда), а также факторы, связанные с техникой и методикой стентирования.

Самым частым и опасным по клиническим последствиям осложнением коронарного стентирования являются тромбозы. В случае развития острого тромбоза стентированной артерии возникает очень высокий риск развития «больших кардиальных осложнений», в частности летальный исход наблюдается в 7–19%, ОИМ — 57–85% и экстренная АКШ — 30–44% случаев (Delhaye C., Rosey J., Sudre A. et al, 2006; Jang S.W., Seung K.B., Kim G.J. et al., 2006). Благодаря внедрению в клиническую практику адекватной антиагрегантной терапии (клопидогреля, блокаторов рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa) и усовершенствованной технологии стентирования, а также в результате накопленного интервенционными кардиологами опыта, частота острых и подострых тромбозов значительно снизилась и в настоящее время составляет 0,5–4%.

Для профилактики тромбозов кроме дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, ингибиторы ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов), как известно, используются антикоагулянты. До недавнего времени нефракционированный гепарин (НФГ) являлся единственным антитромбиновым препаратом, который использовался во время проведения коронарного вмешательства во многих медицинских центрах. Несмотря на то, что в руководствах изложены стандартные схемы введения гепарина, при которых достигается антикоагулянтный эффект, мнение об использовании НФГ неоднозначно. В различных научно-практических и исследовательских центрах применяют различные дозы препарата и различные режимы

мониторинга, что затрудняет лабораторный контроль и работу отделений рентгенэндоваскулярной хирургии.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) обладают фармакологическими преимуществами, которые заключаются в быстром и стабильном эффекте препарата, отличаются лучшей биодоступностью, сниженным уровнем неспецифического связывания с белками, низкой величиной нейтрализации тромбоцитарным фактором 4 и лучшим контролем рилизинг-фактора Willebranda по сравнению с НФГ. В связи с этим НМГ может быть более предпочтительным препаратом для интраоперационного применения при выполнении эндоваскулярных коронарных вмешательств вследствие отсутствия активации тромбоцитов.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (2007) для фармакологического сопровождения процедуры коронарной ангиопластики/стентирования наряду с НФГ можно использовать низкомолекулярный гепарин — эноксапарин, который успешно применяется в зарубежных клиниках и в РНПЦ «Кардиология» МЗ РБ. Таким образом, медикаментозное сопровождение процедуры (ангиопластики/стентирования) с применением дезагрегантов (клопидогрель) и антикоагулянтов (НФГ или НМГ) проводится в обязательном порядке с целью профилактики острых и подострых тромбозов при ОКС.

Другим, не менее опасным осложнением при прямой реваскуляризации миокарда являются ишемически/реперфузионные повреждения миокарда. Последние чаще всего ассоциируются с активацией свободнорадикального окисления (оксидативный стресс), внутриклеточной перегрузкой кальцием, нарушением метаболизма, микроваскулярной и эндотелиальной дисфункцией, а также с активацией нейтрофилов, тромбоцитов и иммуновоспалительной реакции.

Причинами появления ишемически/реперфузионных повреждений при коронарной ангиопластике/стентировании могут служить многообразные факторы: тромбоз или спазм венечной артерии, возникновение синдрома «no-reflow», дистальная эмболизация, диссекция или перфорация коронарной артерии, а также окклюзия боковых ее ветвей. Для уменьшения повреждения кардиомиоцитов требуется эффективная фармакологическая защита миокарда, особенно у пациентов с острым коронарным синдромом, при котором отмечается высокий риск осложнений при эндоваскулярных вмешательствах (смертность — 2,5–2,8%; частота развития инфаркта миокарда — 5,3–6,1%) (Kaiser С., Bruner – La Roex, 2006).

К лечебно-профилактическим препаратам нового поколения, сфера применения которых в клинической практике постоянно расширяется, относится актопротектор реамберин. Препарат в настоящее время широко используется в практике инфузионной терапии критических состояний (Яковлев А.Ю., 2008). Известно также интраоперационное применение реамберина при кардиохирургических вмешательствах у пациентов с ИБС (Сидоренко Г.И., Островский Ю.П., Золотухина С.Ф. и др., 2005), а также при остром коронарном синдроме у лиц с ранней постинфарктной

стенокардией (Гелис Л.Г., Медведева Е.А., 2007). По фармакологическим свойствам препарат обладает антиоксидантным, антигипоксическим, мембраностабилизирующим и кардиопротекторным действием, что позволяет использовать его для фармакологической защиты миокарда при эндоваскулярных вмешательствах у больных ОКС с высоким риском осложнений.

1.7. Показания для фармакологической защиты миокарда при коронарном шунтировании и реконструктивных операциях

Несмотря на высокую эффективность хирургической реваскуляризации миокарда число интра- и послеоперационных осложнений у пациентов с ОКС при оперативных вмешательствах с экстракорпоральным кровообращением сохраняется высоким. Операционная летальность составляет 6,8%, интраоперационный инфаркт миокарда развивается у 5–7% лиц, опасные нарушения ритма сердца наблюдаются в 11,5–18% случаев (Бокерия Л.А., 2001; Беленков Ю.И., 2002; Островский Ю.П. и соавт., 2003). При коронарном шунтировании и реконструктивных операциях у лиц с ОКС чаще всего развиваются:

- периперационный инфаркт миокарда;
- острая сердечная недостаточность;
- кардиогенный шок;
- жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма;
- энцефалопатия;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- тромбоэмболия магистральных и периферических сосудов;
- полиорганная недостаточность.

Наиболее высокий риск периперационных осложнений наблюдается при ОКС с мультифокальным атеросклерозом, при котором одновременно с КШ и/или реконструктивными операциями на сердце производится оперативное вмешательство на брахиоцефальных или периферических сосудах, а также у лиц с сахарным диабетом, почечно-печеночной недостаточностью и выраженной энцефалопатией.

В этих ситуациях прямая реваскуляризация миокарда и реконструктивные операции выполняются, как правило, с ИК. Необходимость коронарного шунтирования и реконструктивных операций в условиях экстракорпорального кровообращения, с одной стороны, и высокий риск неблагоприятных осложнений с другой, являются прямым показанием к применению актопротектора реамберина для фармакологической защиты миокарда в пред- и раннем послеоперационном периоде при хирургической реваскуляризации миокарда у лиц с ОКС.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказаний к применению реамберина не выявлено. При быстром введении препарата возможны кратковременные реакции в виде чувства жара и покраснение верхней части тела. Тяжелых реакций и

осложнений, потребовавших прекращения лечения, зафиксировано не было.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ОКС

Процесс дооперационного обследования пациентов с ОКС включает комплекс следующих методов:

- общий анализ крови;
- кардиоспецифичные ферменты — АСТ, АЛТ, МВ-КФК, TnI;
- биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин, мочеви́на, креатинин, электролиты);
- коагулограмма, агрегатограмма;
- общий анализ мочи, клиренс по креатинину;
- ЭКГ в 12 и 60 отведениях;
- эхоКГ и доплероэхокардиография;
- холтеровское мониторирование ЭКГ;
- фиброгастродуоденоскопия;
- УЗИ органов брюшной полости;
- УЗИ брахиоцефальных и периферических сосудов нижних конечностей;
- коронаровентрикулография.

По результатам обследования верифицируется диагноз и уточняются показания к эндоваскулярным методам и/или КШ и реконструктивным операциям. При подтверждении диагноза и принятии решения о необходимости инвазивных технологий лечения пациентам с ОКС кроме базовой терапии (дезагреганты, антикоагулянты, нитраты, β-блокаторы, ингибиторы АПФ, статины) дополнительно назначается актопротектор реамберин для фармакологической защиты миокарда с целью редукции сердечно-сосудистых осложнений.

Назначаемые препараты

- актопротектор реамберин;
- препараты базовой терапии (дезагреганты, нефракционированный или низкомолекулярный гепарины, нитраты, β-блокаторы, ингибиторы АПФ, статины, антагонисты кальция). По показаниям могут использоваться ненаркотические и наркотические анальгетики, диуретики, кордарон. Возможна фармакологическая комбинация реамберина и инотропных лекарственных средств (допамин, добутрекс, норадреналин, амрилон), а также антитромботических препаратов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, ингибиторы ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, НФГ, НМГ, в т. ч. эноксапарин).

Медикаментозное лечение пациентам с ОКС следует проводить непрерывно, на всех этапах оказания медицинской помощи, включая до-, интра- и послеоперационный периоды. Во избежание тромбозов фармакологическое сопровождение процедуры ангиопластики/стентирования коронарных артерий проводится в рентгенооперационной с помощью нагрузочной дозы (300–600 мг) клопидогреля (если препарат не назначался

до эндоваскулярного вмешательства) и инфузии НФГ под контролем АЧТВ или внутривенного введения эноксапарина по модифицированной методике.

ТЕХНОЛОГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО МЕТОДА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА ПРИ АНГИОПЛАСТИКЕ/СТЕНТИРОВАНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОКС

Для повышения эффективности эндоваскулярных методов лечения нами предлагается модифицированный метод фармакологической защиты миокарда при ангиопластике/стентировании коронарных артерий у пациентов с ОКС.

Модифицированный метод отличается от традиционного тем, что при выполнении процедуры в дополнение к дезагрегантам (клопидогрель) *интраоперационно* вместо нефракционированного гепарина внутривенно вводится низкомолекулярный гепарин (эноксапарин) по нижеследующей схеме (Kereiakes D.I. et al., 2000).

При подкожном введении эноксапарина (на догоспитальном или госпитальном этапах) менее чем за 8 ч до эндоваскулярного вмешательства процедура ангиопластики и стентирования производится без дополнительной инъекции эноксапарина, если его подкожно вводили за 8–12 ч до эндоваскулярного вмешательства; в рентгеноперационной при выполнении ангиопластики/стентирования внутривенно болюсом вводится эноксапарин в дозе 0,3 мг/кг. При отсутствии гепаринотерапии на догоспитальном и госпитальном этапах в рентгеноперационной до процедуры вводится 0,5 мг/кг эноксапарина внутривенно.

Протокол введения эноксапарина при ЧТКА/стентировании (Kereiakes D.I. et al., 2000)

До рентгеноперационной	Рентгеноперационная		После рентгеноперационной
Эноксапарин подкожно <8 ч	Далее без эноксапарина	ЧТКА/стентирование	После ЧТКА/стентирования
Эноксапарин подкожно >8–12 ч	Эноксапарин внутривенно 0,3 мг/кг	ЧТКА/стентирование	неосложненных случаев гепарин не используется
Без гепарина	Эноксапарин внутривенно 0,5 мг/кг	ЧТКА/стентирование	

В пред- и послеоперационном периоде кроме базовой терапии назначается актопротектор реамберин. Препарат вводится внутривенно капельно в виде 1,5% раствора в количестве 200–400 мл в течение 2–3 сут до и 3–5 сут после ЧТКА, стентирования коронарных артерий. Преимущество

предлагаемого метода состоит в следующем. Применение НМГ (эноксапарина) при стентировании коронарных артерий в отличие от НФГ позволяет обеспечить эффективную пролонгированную и относительно безопасную антикоагулянтную терапию (без необходимости мониторинга АЧТВ) на всех этапах оказания неотложной помощи, что особенно важно для предупреждения коронарного тромбоза у лиц с ОКС. Дополнительное включение в медикаментозную схему лечения реамберина способствует фармакологической защите миокарда от последствий ишемически-реперфузионных повреждений, возникающих при ангиопластике и стентировании коронарных артерий.

Характеристика препарата реамберина

Актопротектор и антиоксидант реамберин является производным янтарной кислоты. Относится к лечебно-профилактическим препаратам нового поколения.

Реамберин представляет собой сбалансированный полиионный раствор, содержащий активное вещество — смешанная натрий N-метилглюкоаммониевая соль янтарной кислоты (1,5%) и микроэлементы в оптимальных концентрациях (натрия хлорида — 0,6%, калия хлорида — 0,03%, магния хлорида — 0,012%) в инфузионной форме — 400 мл во флаконе. Препарат содержит 142,4 ммоль натрия; 4,0 ммоль калия; 1,2 ммоль магния; 109,0 ммоль хлорида; 44,7 ммоль сукцината N-метилглюкоаммония. Реамберин обладает выраженным антигипоксическим, антиоксидантным, мембранопротекторным и дезинтоксикационным действием, оказывает положительное влияние на аэробные биохимические процессы в клетке в период ишемии и гипоксии, уменьшает продукцию свободных радикалов, способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови. В клинической практике реамберин используется в комплексной инфузионной терапии критических состояний при синдроме полиорганной недостаточности, ишемическом инсульте, энцефалопатиях, декомпенсированном сахарном диабете (кетоацидотическая кома), сепсисе, а также в неотложной и плановой хирургии (перитонит острый, панкреатит, гастродуоденальные кровотечения) (Яковлев А.Ю., Бояринов Г.А., Мухина И.В. и др., 2005). В кардиохирургической практике препарат применяется интраоперационно (1,5% раствор реамберина вводится в состав раствора для первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения в дозе 400 мл из расчета 85,7 мг сукцината на 1 кг массы тела) с целью профилактики осложнений аортокоронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца (Сидоренко Г.И., Островский Ю.П., Крачак Д.И. и др., 2005). Благодаря широкому спектру биохимического и системного воздействия реамберина на различные механизмы регуляции метаболической активации клеток и доказанному клиническому эффекту открываются новые возможности к его применению у больных кардиохирургического профиля не только интраоперационно, но и на этапах дооперационной подготовки к эндоваскулярной или хирургической реваскуляризации миокарда и в раннем

послеоперационном периоде в виде внутривенных инфузий, что особенно важно для лиц с ОКС.

Медикаментозная схема применения реамберина при коронарном шунтировании и реконструктивных операциях

При кардиохирургических вмешательствах с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом применяется 1,5% раствор реамберина в количестве 200–400 мл, который вводится внутривенно капельно в течение 3–5 дней до операции и на протяжении 5 сут в раннем послеоперационном периоде.

Клинический эффект: снижение частоты и выраженности реперфузионного синдрома, сокращение продолжительности безболевой ишемии миокарда, регресс послеоперационной сердечной недостаточности, ускорение послеоперационного улучшения или восстановления систолической и диастолической функции миокарда, а также уменьшение числа случаев развития посткардиотомного синдрома и нарушений ритма.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Внутривенное введение реамберина осложнений не вызывало.

Возникновение в отдельных случаях послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений, требующих инотропной поддержки или вспомогательного кровообращения, не было связано с применением реамберина и объяснялось наличием исходно трансмурального инфаркта миокарда, низкой насосной и сократительной функции мышцы сердца и сложностью оперативного вмешательства.