

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель

министра здравоохранения

\_\_\_\_\_ В.В. Колбанов

28 апреля 2006 г.

Регистрационный № 132-1005

**МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО  
ПРИМЕНЕНИЯ АКТОПРОТЕКТОРА РЕАМБЕРИНА**

Инструкция по применению

**Учреждение-разработчик:** Республиканский научно-практический центр  
«Кардиология»

**Авторы:** д-р мед. наук, акад. НАНБ Г.И. Сидоренко, д-р мед. наук, проф.  
Ю.П. Островский, д-р мед. наук Л.Г. Шестакова, канд. мед. наук С.М.  
Комиссарова, С.Ф. Золотухина, Д.И. Крачак, д-р мед. наук, проф. Д.Г. Лазюк,  
И.В. Буко, М.Е. Петровская, О.А. Бинкевич, И.Л. Юркевич

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АОА – общая антиоксидантная активность

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВАБК – внутриартериальная баллонная контрпульсация

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ИК – искусственное кровообращение

ИЛС – индекс локальной сократимости

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КСО – конечно-систолический объем

КСР – конечно-систолический размер

ЛКА – левая коронарная артерия

МВ-КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы

МЖП – межжелудочковая перегородка

МКШ – маммарокоронарное шунтирование

МСММ – молекулы средней молекулярной массы

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ТБКРС – субстраты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой

HF – мощность колебаний ЧСС в высокочастотном диапазоне (0,15-0,4

Гц)

LF – мощность колебаний ЧСС в низкочастотном диапазоне (0,05-0,15

Гц)

pNN50 – количество пар соседних интервалов R – R, различающихся более чем на 50 мс за весь период записи

SDNN – стандартное отклонение от среднего значения интервалов R – R за период записи, выбранной для анализа

В инструкции изложен метод применения актопротектора реамберина в практике кардиохирургических вмешательств у больных ишемической болезнью сердца.

Рекомендуется для использования в кардиологических и кардиохирургических учреждениях Республики Беларусь.

## **1. 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 сопутствующей мешотчатой аневризмы левого желудочка, недостаточности митрального или трикуспидального клапанов III степени.

5. Наличие у больных стабильной стенокардией сопутствующих поражений других сосудистых регионов: критических стенозов брахиоцефальных артерий, почечной артерии или периферических сосудов.

6. Проведение аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования, а также одновременной пластики левого желудочка и/или пластики клапанов и/или реконструктивных операций на сосудах (брахиоцефальных, периферических) в условиях экстракорпорального кровообращения.

## **2. ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ И МАТЕРИАЛОВ**

Так как пациентам предполагается выполнение операции прямой реваскуляризации миокарда (аортокоронарное и/или маммарокоронарное

шунтирование, в ряде случаев с одновременной пластикой левого желудочка и/или пластикой клапанов в условиях экстракорпорального кровообращения), то необходимо наличие следующей аппаратуры для проведения:

1. Ангиографический блок для проведения коронаровентрикулографии.
2. Электрокардиограф.
3. Анализатор variability сердечного ритма (БРИЗ).
4. Холтер монитор.
5. Компьютерная программа для выполнения психоэмоционального теста («Бел-Струп»).
6. Оборудование для биохимических исследований (помимо общеклинических): спектрофотометр «СОЛАР PV1251», агрегометр «СОЛАР AP2110», рН-метр, спектрофотометр СФ-26, иммуноферментный анализатор плащечного типа.
7. Назначаемые препараты:
  - а) актопротекторы (реамберин) или реамберин в сочетании с кардиопротектором неотоном;
  - б) препараты базовой терапии (нитраты, бета-адреноблокаторы антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, по показаниям диуретики и кордарон).

### **3. ТЕХНОЛОГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА**

Актопротектор и антиоксидант – реамберин – производное янтарной кислоты используется интраоперационно с целью уменьшения выраженности ишемических повреждений при проведении кардиохирургических вмешательств.

В состав раствора «реамберин 1,5 % для инфузий» входят: активное вещество – смешанная натрий N-метилглюкаммониевая соль янтарной кислоты (1,5 %) и микроэлементы в оптимальных концентрациях (магния

хлорида 0,012 %, калия хлорида 0,03 % и натрия хлорида 0,6 %) в инфузионной форме – 400 мл раствора 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-метилглюкаммония.

Реамберин в виде 1,5 % раствора является сбалансированным препаратом с осмолярностью, приближающейся к нормальной осмолярности плазмы крови человека. Препарат обладает выраженным антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывает положительное влияние на аэробные биохимические процессы в клетке в период ишемии и гипоксии, уменьшает продукцию свободных радикалов, восстанавливает энергетический потенциал клетки, способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови.

Реамберин демонстрирует церебропротективные эффекты, что обосновывает его применение при сосудистых поражениях головного мозга, при ишемических энцефалопатиях в качестве инфузионного нейрометаболического корректора. Применение препарата позволяет увеличить период жизни пациентов и снизить уровень летальности больных при развитии полиорганной недостаточности.

Таким образом, реамберин обладает широким спектром воздействия на различные механизмы регуляции метаболической активности клеток. Основной фармакологический эффект препарата обусловлен его способностью снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии, с ограничением распада АТФ и креатинфосфата и стабилизацией клеточных мембран.

Схема актопротекторной терапии в комплексе интраоперационного ведения больных ишемической болезнью сердца для профилактики осложнений аорто-коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения следующая:

**I.** С целью профилактики осложнений при выполнении операций аорто-коронарного шунтирования проводится предварительный отбор тех контингентов больных, у которых в интра- и раннем послеоперационном периоде наиболее часто могут развиваться:

- острая сердечная недостаточность;
- полиорганная недостаточность;
- жизненно-угрожающие нарушения сердечного ритма;
- энцефалопатия;
- тромбоэмболии магистральных и периферических сосудов.

Указанные осложнения могут наблюдаться при стенозировании ствола левой коронарной артерии, мультифокальном стенозировании венечных артерий, при наличии аневризмы левого желудочка, выраженной сердечной недостаточности III-IV функциональных классов и низкой фракции выброса левого желудочка ( $ФВ < 45 \%$ ). В этих случаях выполнение более щадящей операции на работающем сердце обычно невозможно, и выбор делается в пользу операции с искусственным кровообращением.

Таким образом, в процессе предоперационного отбора выявляется группа пациентов с высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений. Она включает также и пациентов, у которых наряду со стенозом венечных артерий имеется выраженный стеноз брахиоцефальных сосудов, требующий оперативного вмешательства.

**II.** Процесс дооперационного обследования включает комплекс следующих методов:

1. Коронаро-вентрикулография.
2. Электрокардиография в 12 отведениях.
3. Эхокардиография и стресс-ЭхоКГ с добутамином.
4. Нагрузочная электрокардиография в виде 6-минутного коридорного теста ходьбы с одновременным холтер-мониторированием.
5. Определение variability сердечного ритма в виде кратковременных 5-минутных циклов в покое и после теста ходьбы;

6. Психо-эмоциональное тестирование (Струп-тест);
7. Определение биохимических показателей: конечных продуктов перекисного окисления липидов (ТБКРС) и общей антиоксидантной активности (АОА), молекул средней молекулярной массы (МСММ).

**III.** По результатам дооперационного обследования выделяются группы пациентов, подлежащие лечебному воздействию в виде интраоперационного применения реамберина или его сочетания с неотоном.

Показанием для интраоперационного применения реамберина является многососудистое поражение коронарных артерий, в частности с критическим стенозом ствола левой коронарной артерии с сохраненной или сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ < 45 %). В этой группе показатель операционного риска по шкале EUROSCORE составлял  $5,2 \pm 0,4$  балла.

У данного контингента больных 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 кг массы тела).

Показаниями для интраоперационного комбинированного воздействия (реамберин + неотон) являются мультифокальные поражения сосудистого русла с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ < 35 %), показатель риска по системе EUROSCORE –  $6,8 \pm 0,6$  баллов.

Этим больным помимо введения 400 мл 1,5 % раствор реамберина в состав раствора для первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения в кардиоплегический раствор на этапе реперфузии дополнительно вводится 2 г фосфокреатина (10,0 mmol/l) (препарат «Неотон», фирмы Sciaparelli).

Базовая терапия в предоперационном периоде во всех группах пациентов включает нитраты, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, антагонисты кальция, при необходимости кордарон.

## 6. ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИЛИ ОШИБКИ

При соблюдении требований к отбору больных на этапах предоперационного обследования применение раствора реамберина или его комбинации с неотоном в интраоперационном периоде осложнений не вызывало.

Возникновение в некоторых случаях интраоперационной сердечной недостаточности, требующей инотропной поддержки или вспомогательного кровообращения, не было связано с применением актопротекторов и объяснялось исходно низкой сократительной функцией и сложностью оперативного вмешательства.

## 7. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказаний к применению реамберина не выявлено. Не было отмечено аллергических реакций и побочного действия. При быстром введении препарата возможны кратковременные реакции в виде чувства жара и покраснения верхней части тела. Тяжелых реакций и осложнений, потребовавших прекращения введения препарата, зафиксировано не было.

### Протокол подготовки и проведения кардиохирургических вмешательств при ишемической болезни сердца с применением актопротекторов

Нозологическая форма	Экспертная диагностика		Мероприятия по подготовке и интраоперационному ведению		Критерии оценки эффективности
	Обязательная	Дополнительная	Перечень мероприятий	Время их проведения	
1	2	3	4	5	6
ИБС, стабильная стенокардия II-IV функционального класса; сердечная недостаточность II-IV ФК по NYHA	-Клинико-инструментальное обследование. -Коронаро-вентрикуло-графия. -ЭхоКГ. -ЭКГ-12. -Лабораторное обследование.	-Вариабельность сердечного ритма. -Холтер-мониторирование. 6-минутный тест ходьбы. -Психо-эмоциональный Струп-тест.	Проведение базовой антиангинальной терапии и фармакологической коррекции сердечной недостаточности.  При наличии показаний к аортокоронарному (АКШ)		Самостоятельное восстановление синусового ритма.

			<p>шунтированию, пластике левого желудочка и/или протезированию клапанов с использованием экстракорпорального кровообращения интраоперационно вводится:</p> <p>1) 400 мл 1,5 %-раствора реамберина в состав раствора для первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения (из расчета 85,7 мг сукцината на кг массы тела)</p> <p>2) при низкой фракции выброса дополнительно 2 г неотона (10 mmol/l) в кардиоплегический раствор на этапе реперфузии.</p>	<p>Во время операции</p>	<p>Отсутствие реинфарктов. Отсутствие энцефалопатий тяжелой степени. Отсутствие жизнеугрожающих нарушений ритма. Отсутствие инсульта в послеоперационном периоде.</p>
--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------