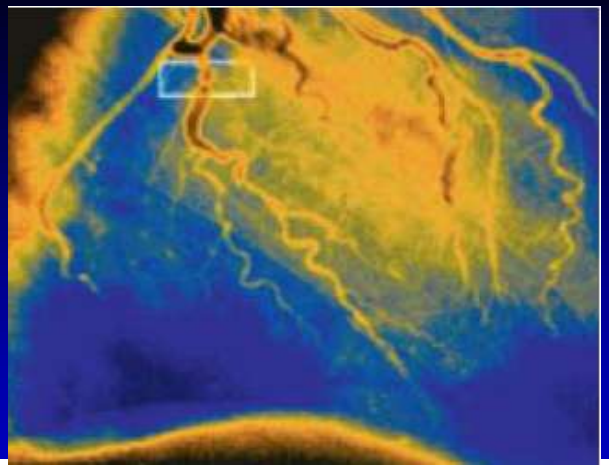


Новые возможности защиты миокарда и почек в периоперационном периоде

Член-кор. НАМН Украины
А.Н.Пархоменко

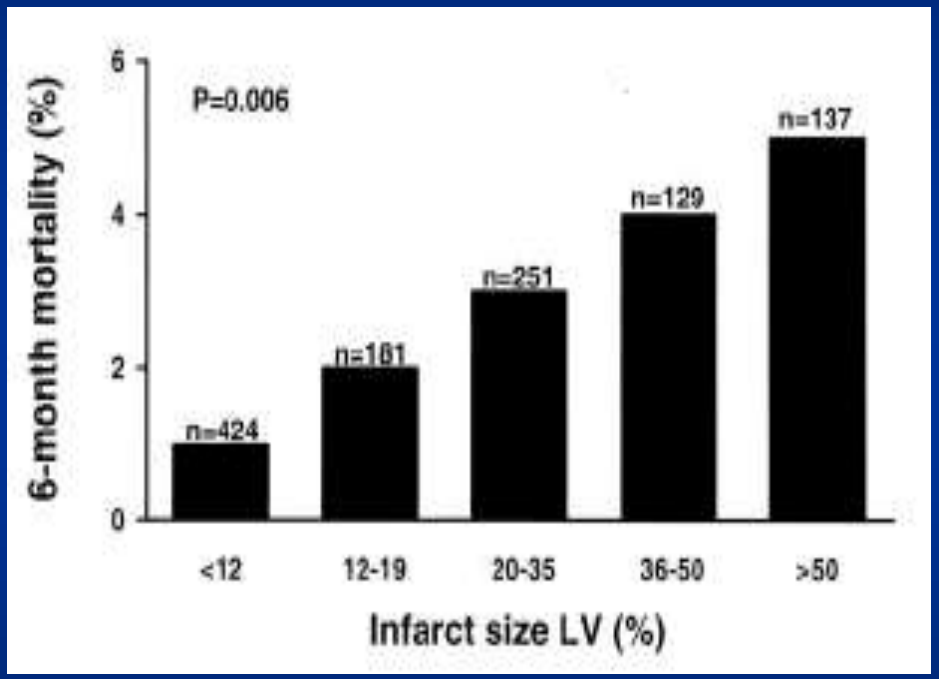
ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д.Стражеско» НАМН Украины

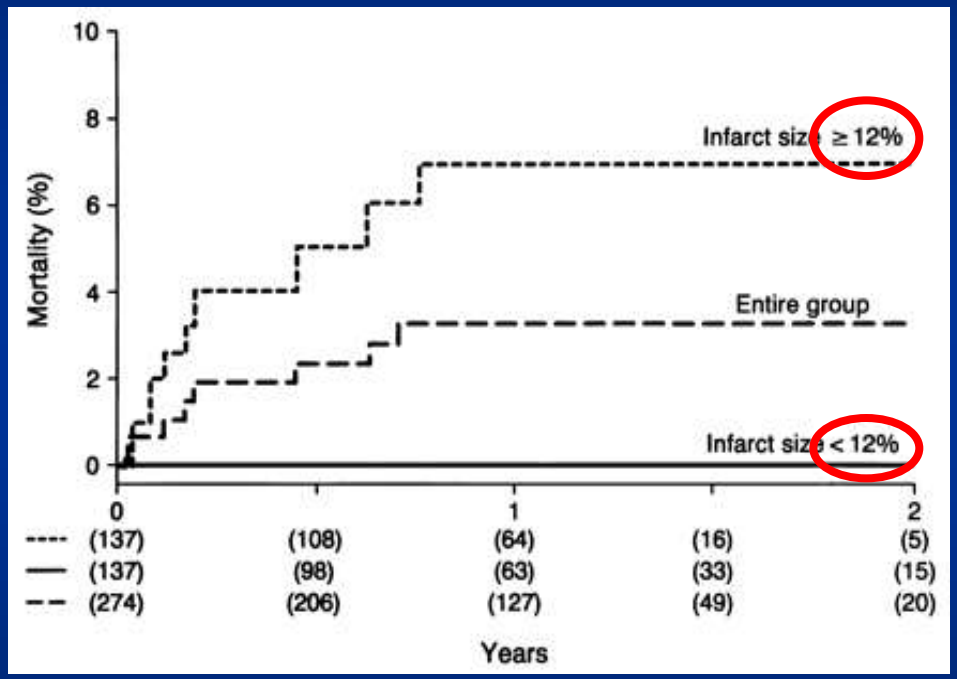
Киев, 24 апреля 2014 года

- **Парадигма (от греч. , «пример, модель, образец») — совокупность фундаментальных научных установок, представлений и терминов, принимаемая и разделяемая научным сообществом и объединяющая большинство его членов. Обеспечивает преемственность развития науки и научного творчества**

Парадигмой
является любая исходная концептуальная схема, модель постановки проблем и их решения

Размер ОИМ определяет летальность





Gibbons et al. JACC 2004;44:1533-1542

Miller et al. Circulation. 1995;92:334-341

Хирургия в США

25 миллионов общих (*не кардиальных*) операций в год

50 тысяч - развитие внутриоперационного инфаркта миокарда

> 50% - это 40 тысяч внутриоперационых смертей в следствие кардиальных причин

Preoperative Cardiac Evaluation. Jonathan Hastie. 2006 Hurst's The Heart McGraw-Hill, 11th edition, New York, 2004.

Кардиальные риски при не кардиальных операциях

1. **Наиболее высокий риск пациентов, оперируемых при сопутствующей кардиальной патологии**
   - Сосудистая хирургия
2. **Кардиальный стресс, присущий общей хирургии**
   - Изменения частоты сердечных сокращений, артериального давления, оксигенации
   - Анестезиологическая техника
   - Боль
   - Неотложные манипуляции

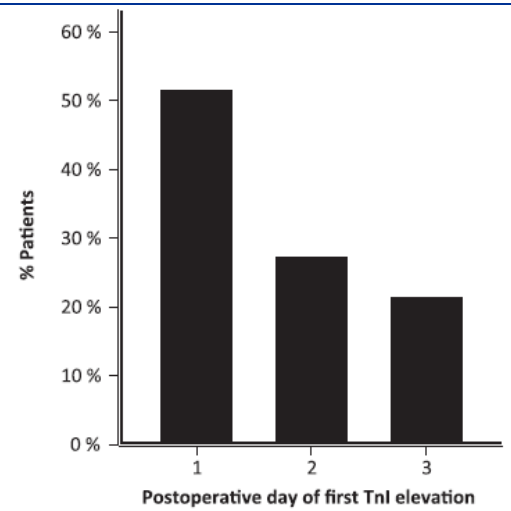
***Preoperative Cardiac Evaluation. Jonathan Hastie. 2006 Hurst's The Heart* McGraw-Hill, 11th edition, New York, 2004.**

Myocardial Injury After Noncardiac Surgery and its Association With Short-Term Mortality

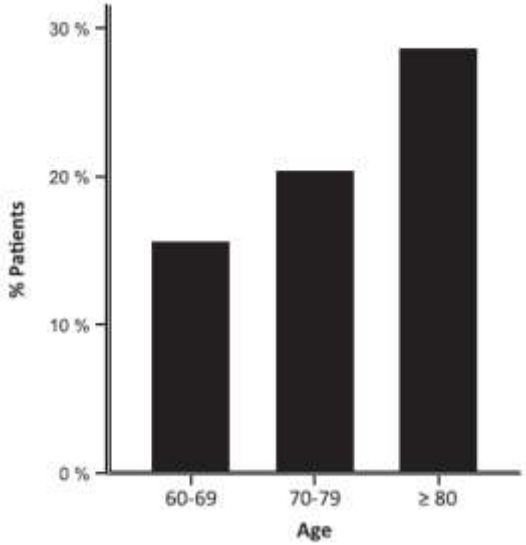
Judith A.R. van Waes, MD*; Hendrik M. Nathoe, MD, PhD*; Jurgen C. de Graaff, MD, PhD; Hans Kemperman, PhD; Gert Jan de Borst, MD, PhD; Linda M. Peelen, PhD; Wilton A. van Klei, MD, PhD; on behalf of the Cardiac Health After Surgery (CHASE) Investigators

Methods and Results—This observational, single-center cohort study included 2232 consecutive intermediate- to high-risk noncardiac surgery patients aged ≥60 years who underwent surgery in 2011. Troponin was measured on the first 3 postoperative days. Log binomial regression analysis was used to estimate the association between postoperative myocardial injury (troponin I level >0.06 μg/L) and all-cause 30-day mortality. Myocardial injury was found in 315 of 1627 patients in whom troponin I was measured (19%). All-cause death occurred in 56 patients (3%). The relative risk of a minor increase in troponin (0.07–0.59 μg/L) was 2.4 (95% confidence interval, 1.3–4.2; *P*<0.01), and the relative risk of a 10- to 100-fold increase in troponin (≥0.60 μg/L) was 4.2 (95% confidence interval, 2.1–8.6; *P*<0.01). A myocardial infarction according to the universal definition was diagnosed in 10 patients (0.6%), of whom 1 (0.06%) had ST-segment elevation myocardial infarction.

Conclusions—Postoperative myocardial injury is an independent predictor of 30-day mortality after noncardiac surgery. Implementation of postoperative troponin monitoring as standard of care is feasible and may be helpful in improving the prognosis of patients undergoing noncardiac surgery. (***Circulation*. 2013;127:2264-2271.**)



TnI elevation (N)	162	86	67



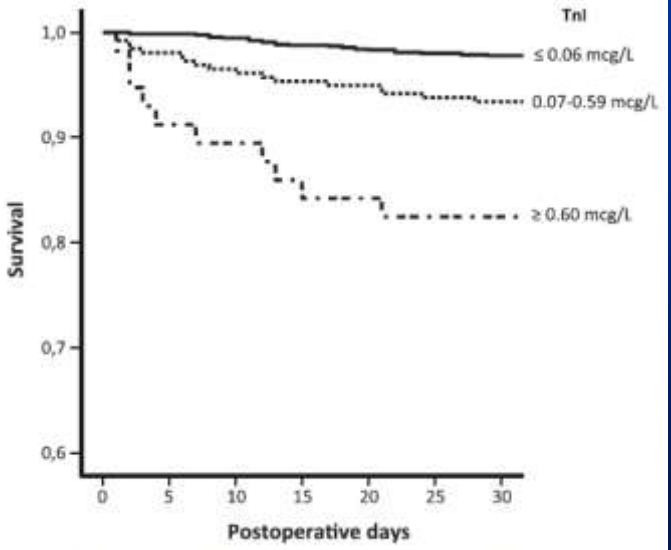
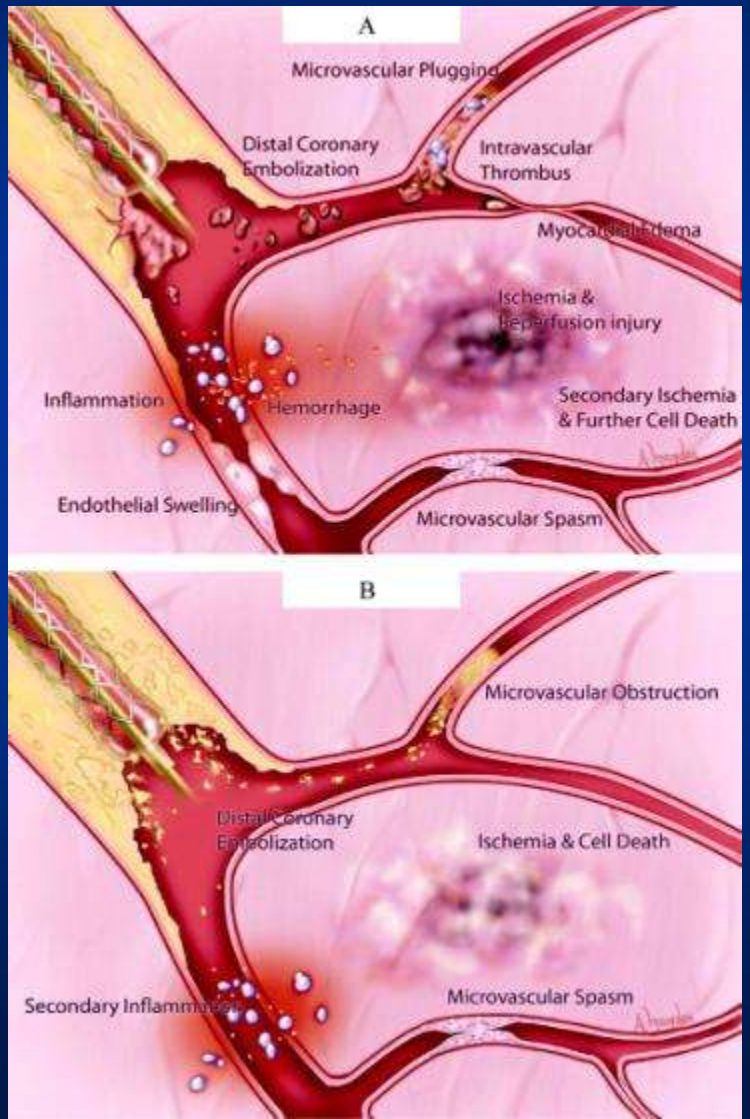
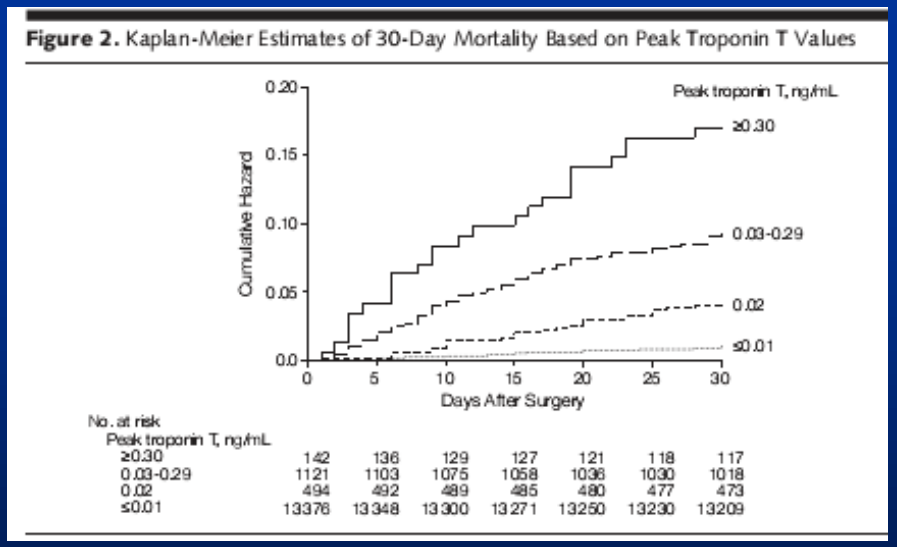


Figure 3. Survival curve of each category of troponin I (TnI) elevation.

Патофизиологические механизмы повреждения миокарда при проведении элективных перкутанных вмешательств

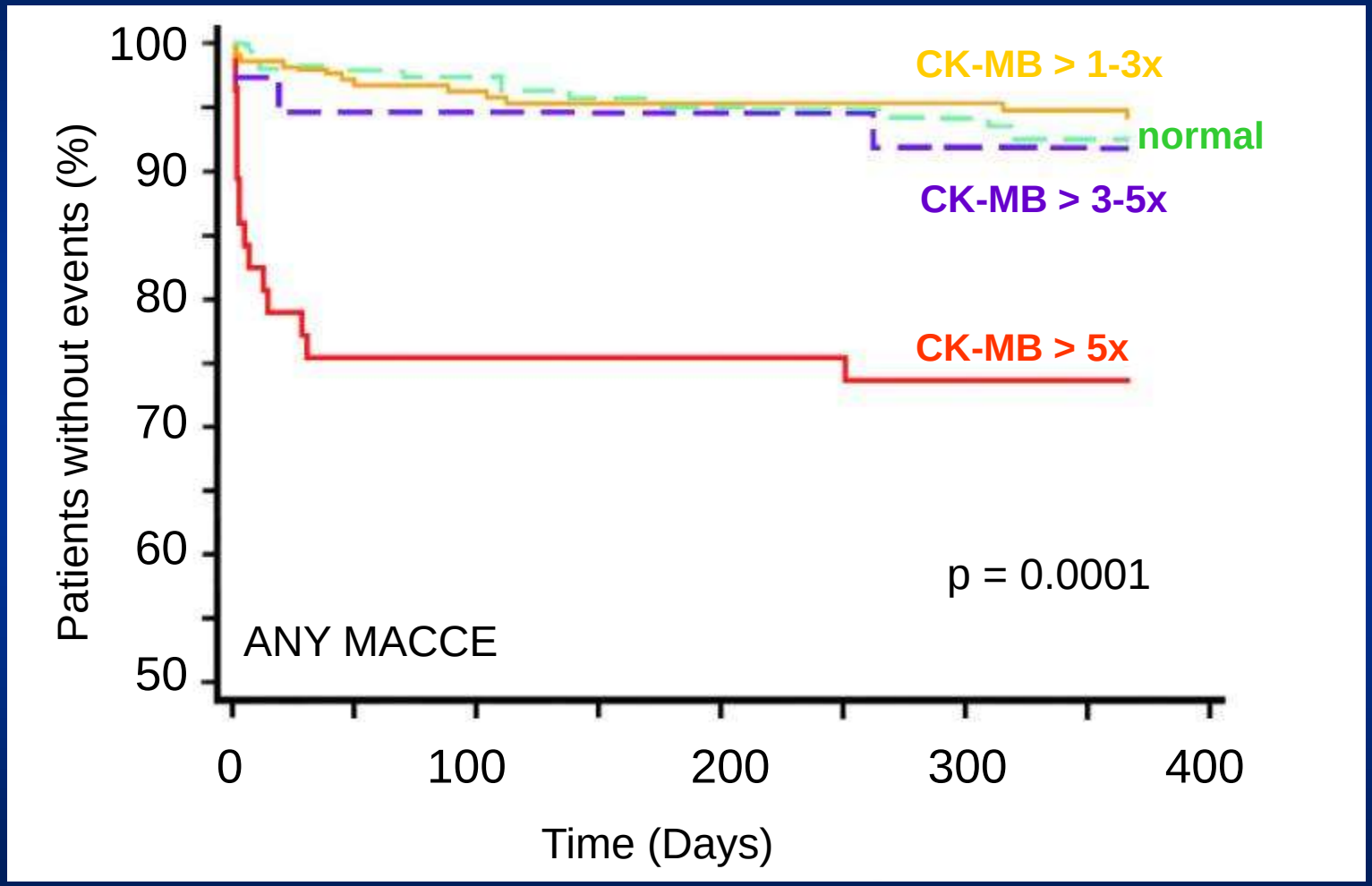


При АКШ частота перипроцедурного ИМ составляет до 15% и влияет на результаты отдаленного наблюдения



Jaffe, R. et al. Circulation 2008;117:3152-3156

Частота ССС после АКШ: ARTS Study



M.A. Costa; Circulation; 2001

Проблема безболевого ОИМ

- **Периоперационный ИМ часто без боли**
  - 14% (95% CI: 3%-25%) имеют боль в груди
  - 53% (95% CI: 38%-68%) не имеют симптомов
- **Среди причин низкой диагностики**
  - Использование опиоидов во время операции
  - Седация и эндотрахеальная интубация в ОРИТ
  - Нарушения гемодинамики (АД, ЧСС), электролитного и газового гомеостаза
  - Другая патофизиология периоперационного ОИМ?

How strong is the evidence for the use of perioperative β blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

P J Devereaux, W Scott Beattie, Peter T-L Choi, Neal H Badner, Gordon H Guyatt, Juan C Villar, Claudio S Cinà, Kate Leslie, Michael J Jacka, Victor M Montori, Mohit Bhandari, Alvaro Avezum, Alexandre B Cavalcanti, Julian W Giles, Thomas Schricker, Homer Yang, Carl-Johan Jakobsen, Salim Yusuf

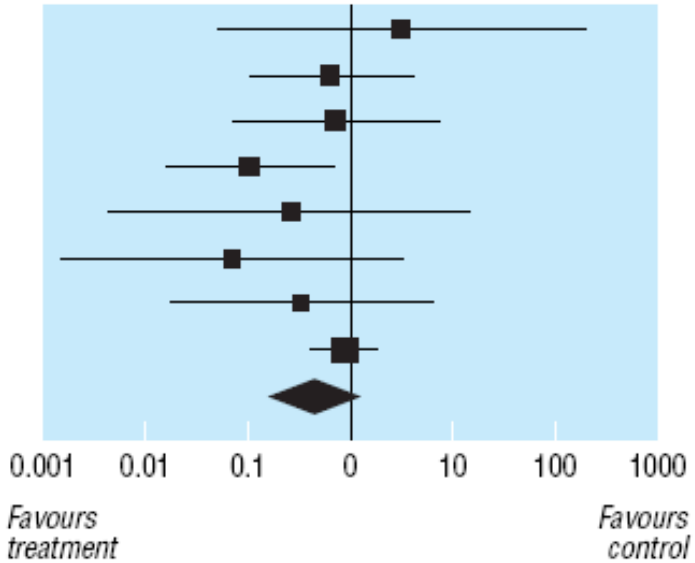
BMJ 2005; 331:313-21

Study or sub-category	β blocker (n/N)	Control (n/N)	Relative risk (99% CI)	Weight (%)	Relative risk (99% CI)
Jakobsen 1997[30]	1/18	0/18		5.29	3.00 (0.05 to 185.13)
Wallace[31]	3/99	5/101		16.38	0.61 (0.10 to 3.88)
Bayliff[32]	2/49	3/50		12.74	0.68 (0.07 to 6.74)
Poldermans[33]	2/59	18/53		16.27	0.10 (0.02 to 0.64)
Raby[34]	0/15	1/11		5.36	0.25 (0.00 to 14.93)
Zaugg[35]	0/43	3/20		5.98	0.07 (0.00 to 3.15)
Urban[36]	1/60	3/60		9.08	0.33 (0.02 to 6.29)
Yang[37]	19/246	22/250		28.90	0.88 (0.41 to 1.90)
Total	589	563		100.00	0.44 (0.16 to 1.24)

Total events: 28 (β blocker), 55 (control)

Test for heterogeneity: χ^2=12.07, df=7, P=0.10, I^2=42.0%

Test for overall effect: z=2.05, P=0.04

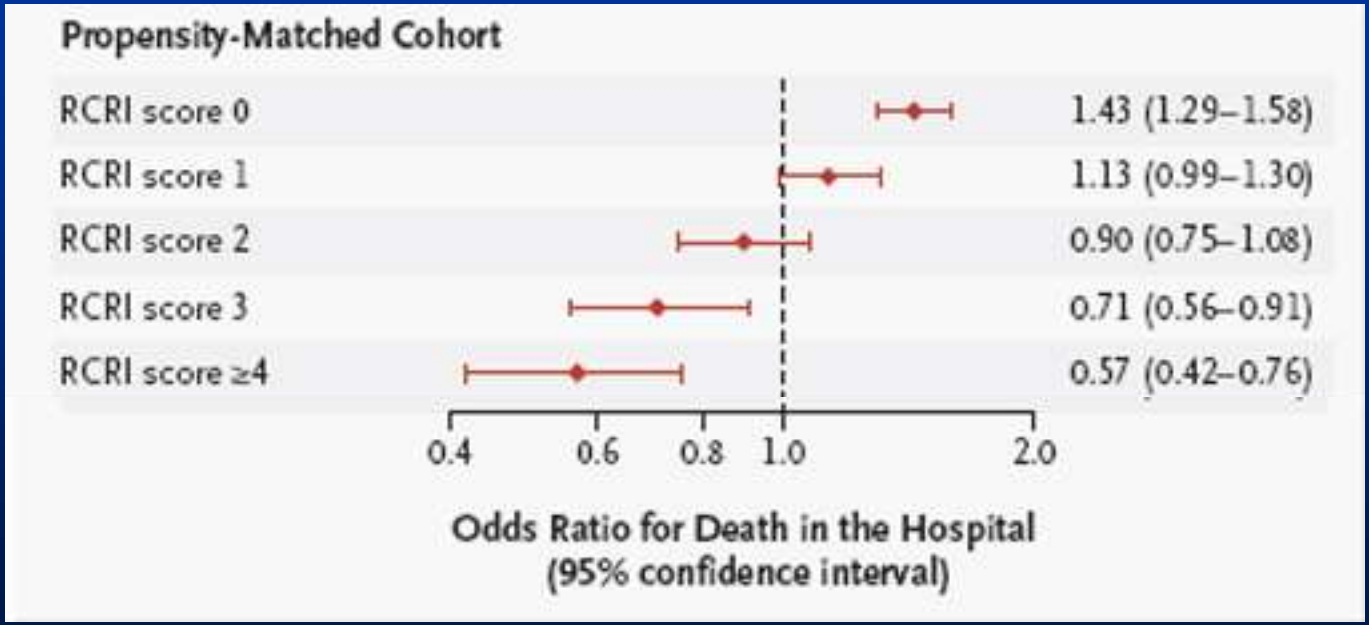


Perioperative Beta-Blocker Therapy and Mortality after Major Noncardiac Surgery

Peter K. Lindenauer, M.D., Penelope Pekow, Ph.D., Kaijun Wang, M.S., Dheeresh K. Mamidi, M.B., B.S., M.P.H., Benjamin Gutierrez, Ph.D., and Evan M. Benjamin, M.D.

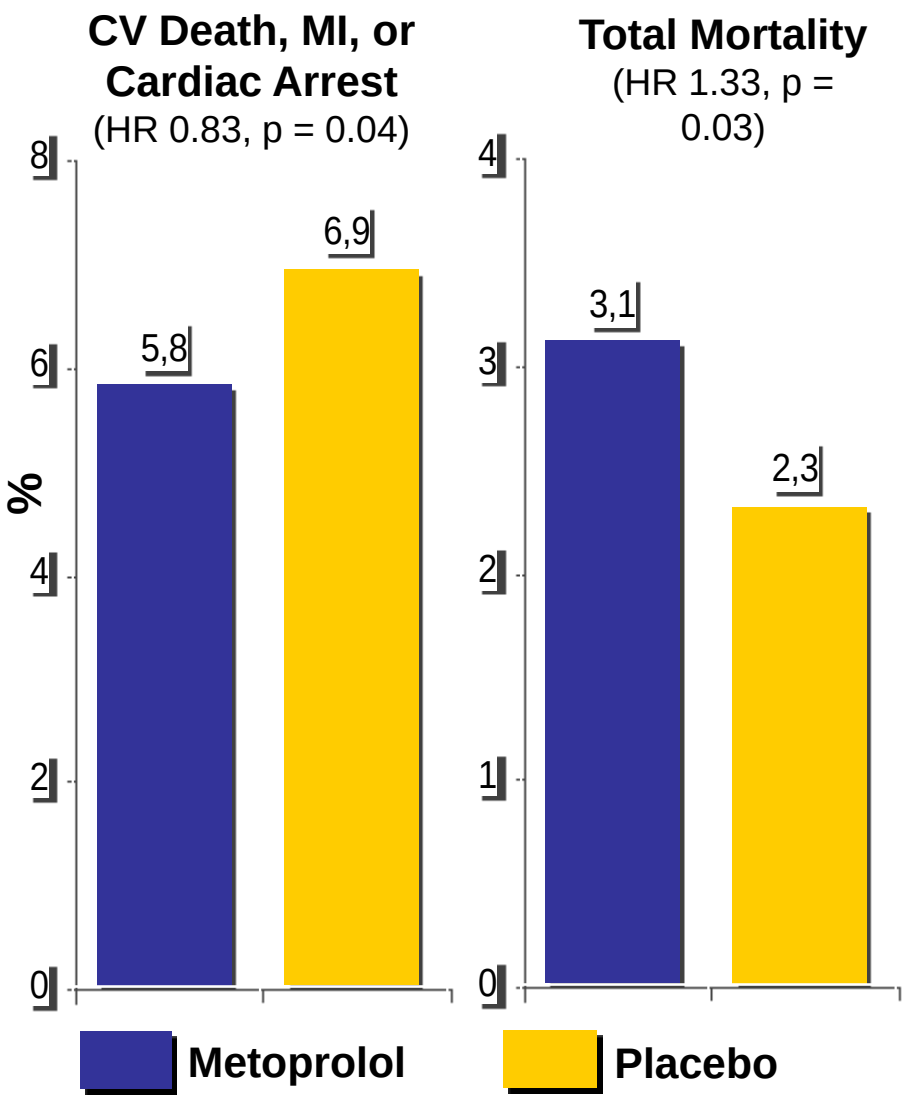
NEJM 2005; 353:349-61

Ретроспективное когортное исследование у of 663,635 не кардиологических больных; RCRI - 1 балл для каждого фактора риска хирургии (ИБС, ССЗ, СД, АГ, Инс)



POISE

Trial Design: POISE was a randomized trial of metoprolol (n = 4,174) or placebo (n = 4,177) in patients undergoing noncardiac surgery. Study drug was given 2 to 4 hours prior to surgery and for the next 30 days. Primary endpoint was major CV events (defined as CV death, MI, or cardiac arrest).



Results

- Primary endpoint of CV death, MI, or cardiac arrest ↓ in metoprolol (Figure), driven by ↓ nonfatal MI (3.6% vs. 5.1%, HR 0.70, p = 0.0007)
- Total mortality ↑ in metoprolol group (Figure) as did stroke (1.0% vs. 0.5%, HR 2.17, p = 0.005)
- Metoprolol group also had ↑ rates of significant hypotension (15.0% vs. 9.7%, p < 0.0001) and significant bradycardia (6.6% vs. 2.4%, p < 0.0001)

Conclusions

- Among patients undergoing noncardiac surgery, treatment with beta-blocker metoprolol was associated with reduction in primary endpoint of CV death, MI, or cardiac arrest at 30 days compared with placebo, but total mortality and stroke were increased with metoprolol

- While post-surgical CV event rate was high, given increased risk of death, stroke, and severe hypotension with metoprolol, **routine prophylactic therapy does not appear to be a safe approach to reducing CV events in this population.**

Presented at AHA 2007

Потенциальные последствия реперфузии миокарда при его ишемии

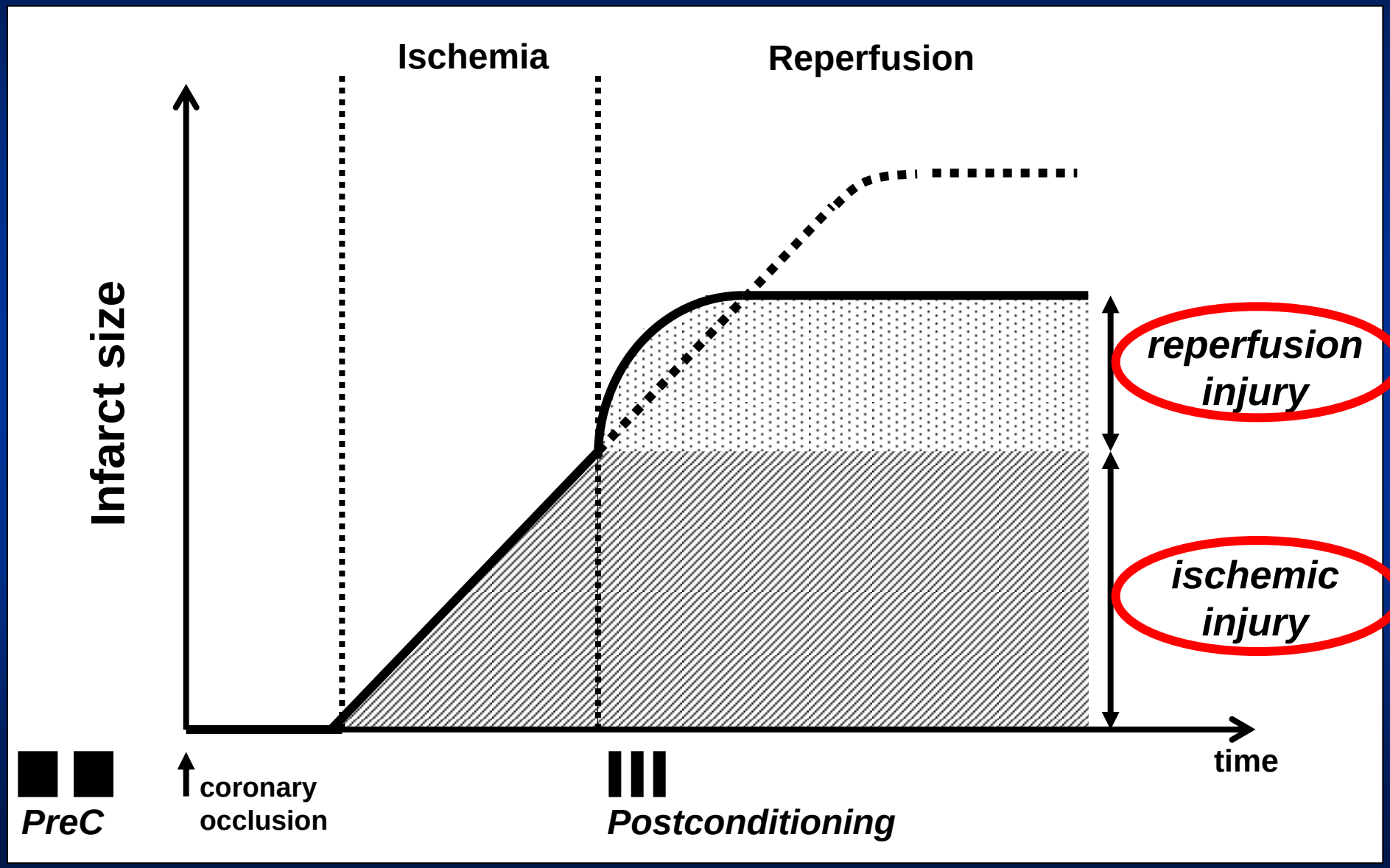
- **Реперфузионное повреждение**
  - Переход обратимо поврежденных эндотелиальных и миокардиальных клеток в состояние необратимого повреждения

Time to Take Myocardial Reperfusion Injury Seriously

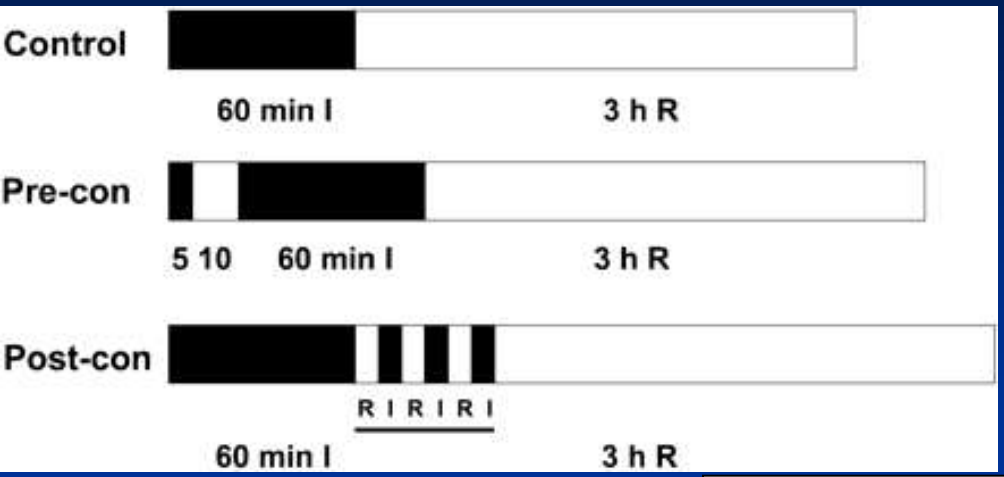
Derek J. Hausenloy, M.D., Ph.D., and Derek M. Yellon, Ph.D., D.Sc.

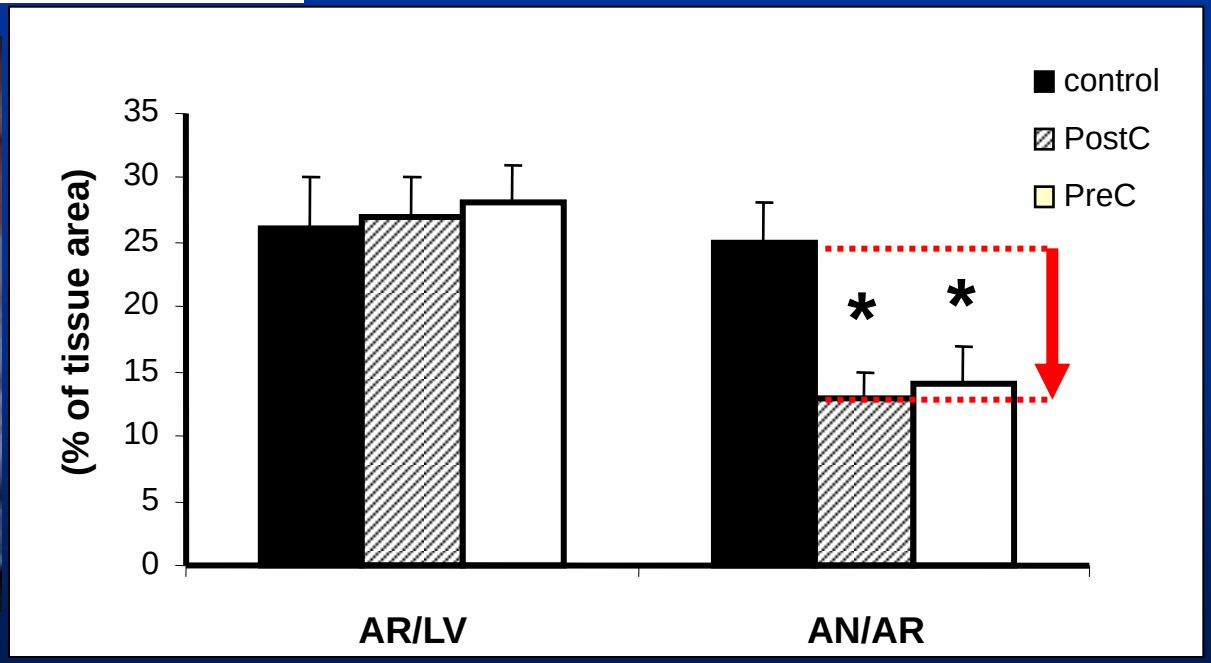
- **Оглушение миокарда**
  - Дисфункция миокарда вследствие наличия его обратимого повреждения
- **Реперфузионные аритмии**

Две составляющие повреждения



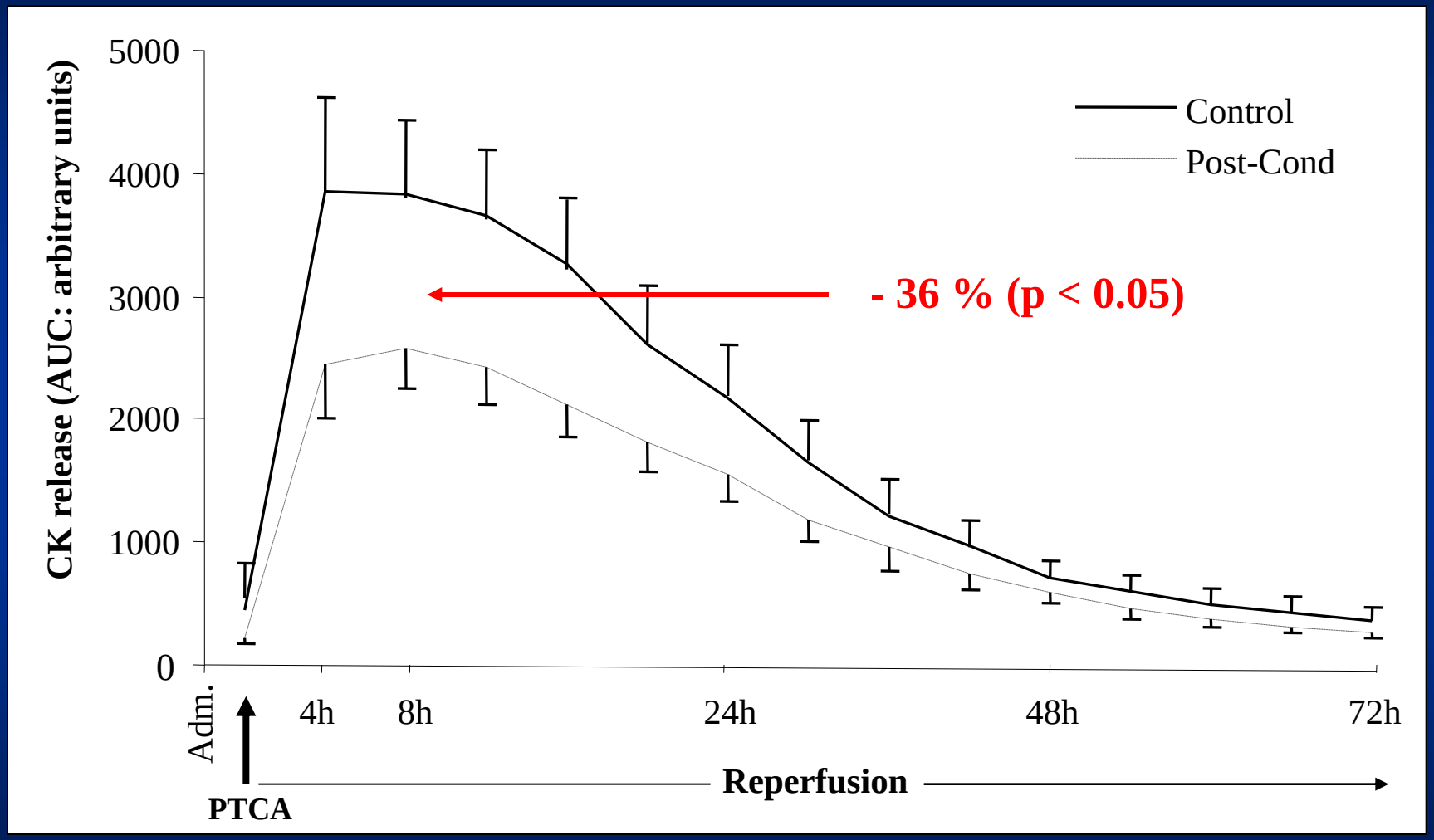
Пре- и посткондиционирование: влияние на размер повреждения миокарда при ишемии-реперфузии





Zhao ZQ et al. Am J Physiol 2003

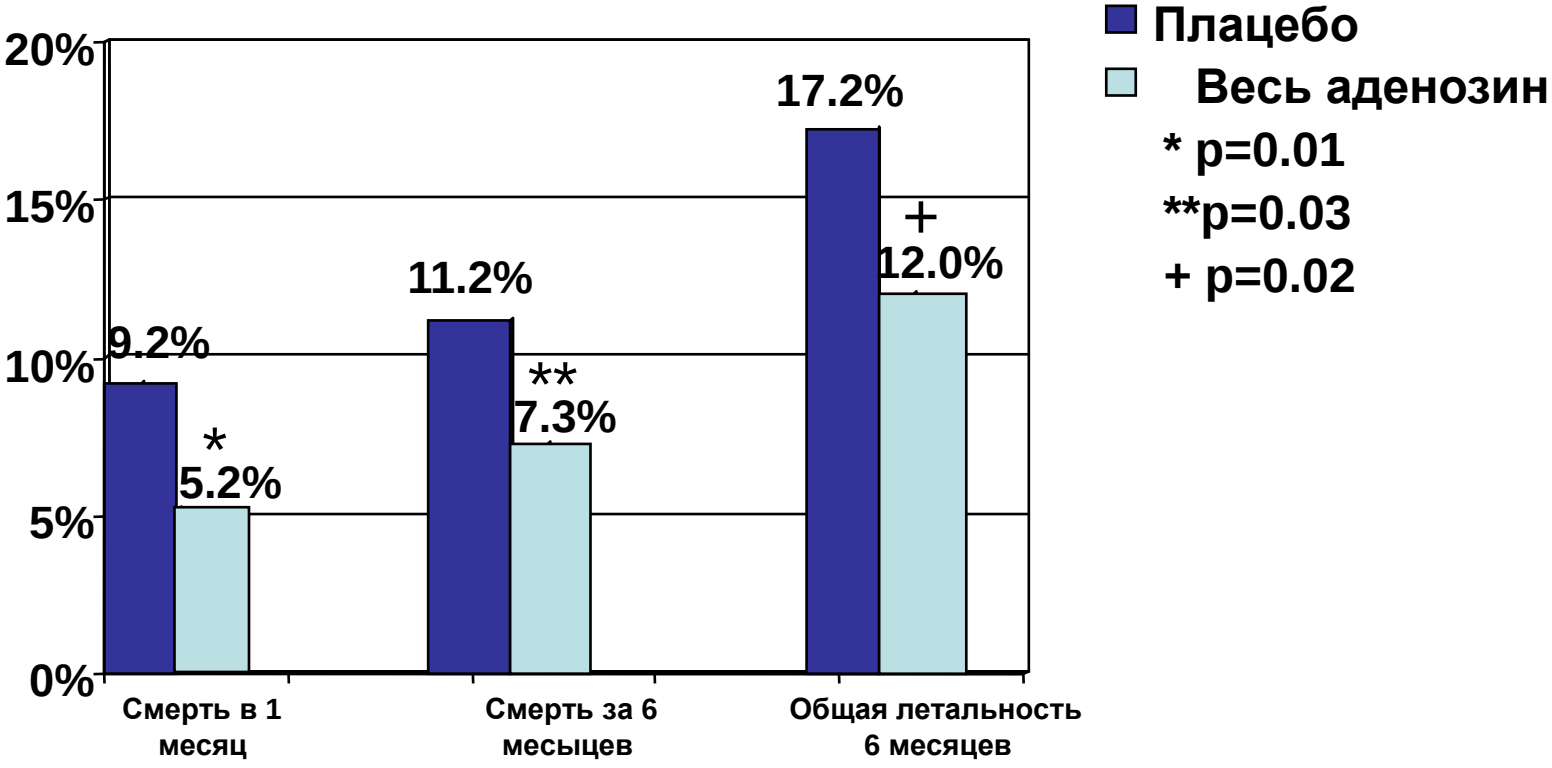
Высвобождение МБ-КФК



Staat et al. Circulation. 2005;112:2143-2148

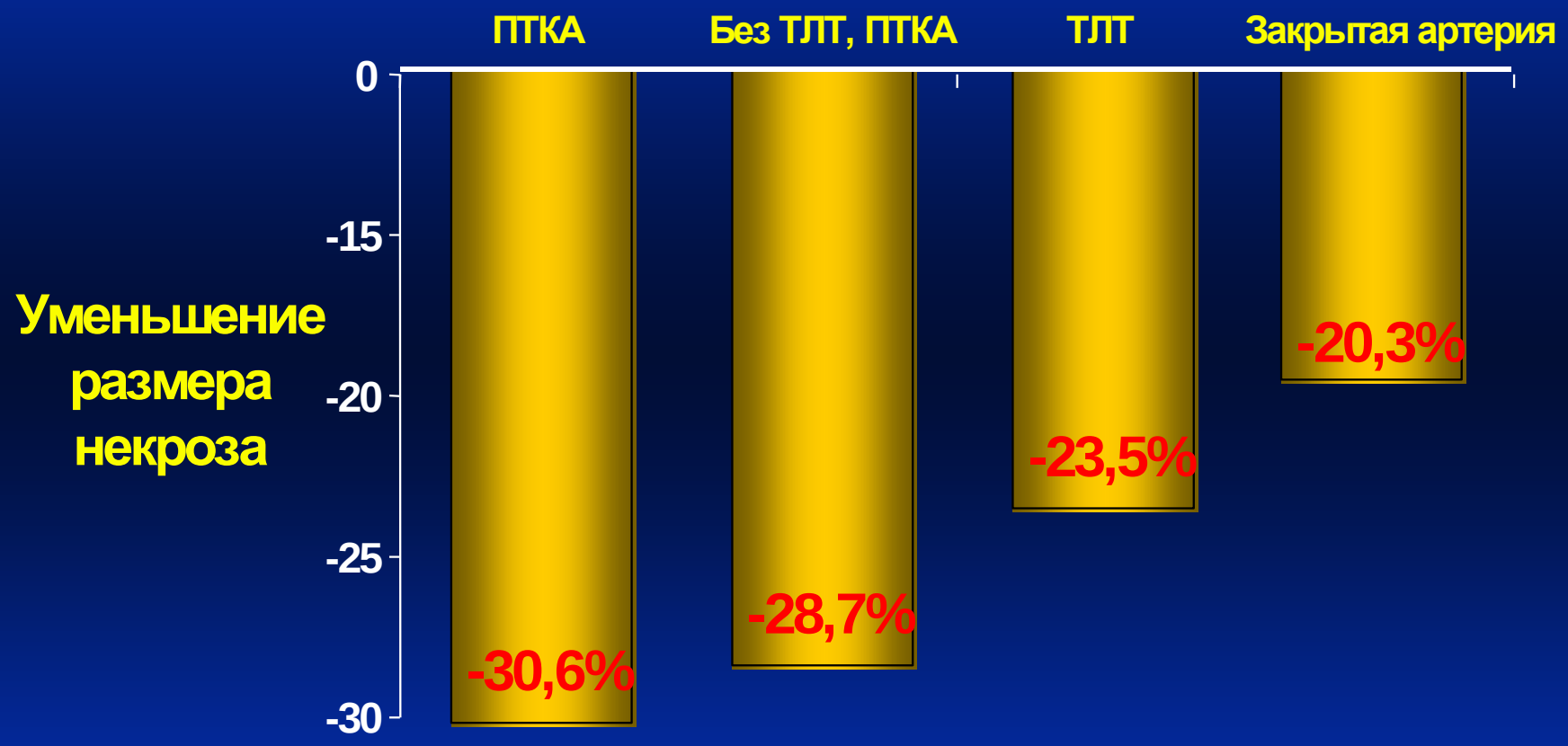
AMISTAD II- Post Hoc Анализ

Эффект раннего введения аденозина (3.1 часа) на клинические исходы



Уменьшение размера некроза у больных острым инфарктом миокарда

корвитин



А.Н.Пархоменко с соавт., 2004

Защита миокарда при использовании Корвитина перед проведением первичной коронарной ангиопластики у больных ОИМ: Short-term Results An Open Blind Randomized Trial

A.Parkhomenko, S.Kozhukhov – ACC 2007, New Orleans

Figure 1. Infarct size index and normalisation time of CK-MB

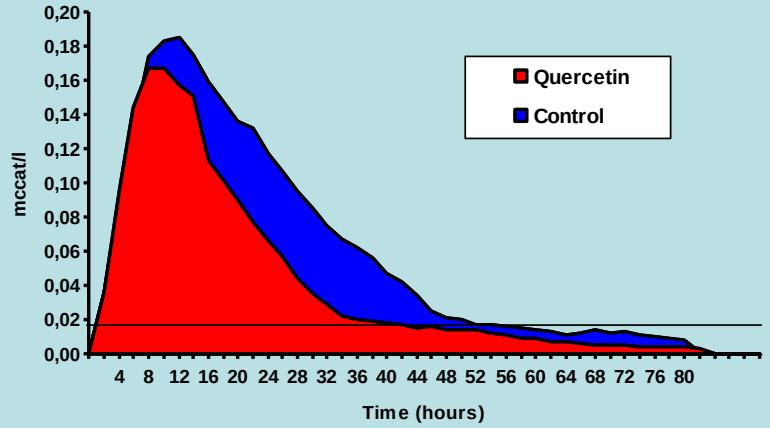


Table 1.	QUERCETIN (n=26)	CONTROL (n=21)	p-value
Patient Demographics			
Age, yrs	54.0±0.5	54.7±0.6	NS
Male sex, %	96.1	95.2	NS
Time to symtoms of MI, hrs	3.2±0.3	3.3±0.2	NS
UA before MI, %	15.4	19.0	NS
Hypertension, %	46.1	42.8	NS
Diabetes mellitus, %	3.8	4.8	NS
Previous MI, %	19.2	19.0	NS
CHF, %	7.7	9.5	NS
Medications			
Antiplatelet, %	100	100	NS
TLT, %	0	0	NS
PTCA, %	100	100	NS
Beta-blockers, %	100	100	NS
ACE inhibitors, %	80.1	85.7	NS

Figure 4. Dinamics changes of Ejection Fraction

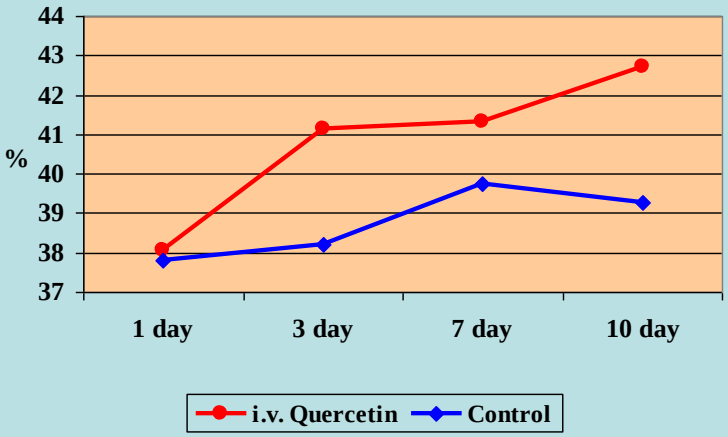
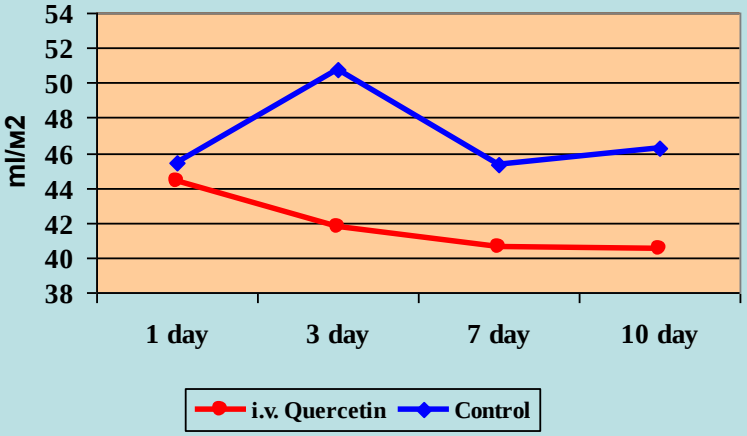


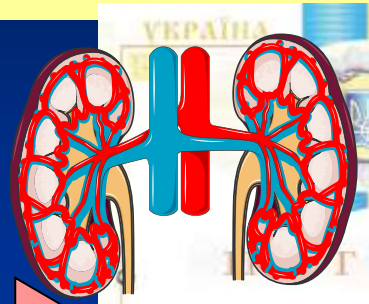
Figure 3. Dynamic changes of End-Sistolyc Index



Кардиопротекция:

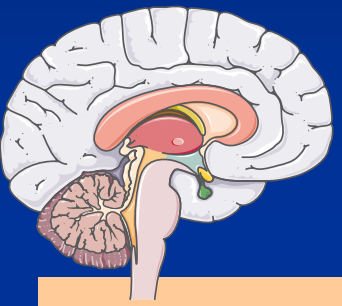
ОИМ –

Внедрено в клиническую практику



КОРВИТИН:

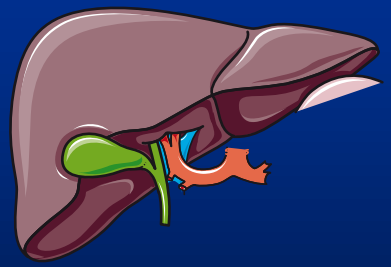
защита органов-мишеней



Нейропротекция:

ишемический инсульт

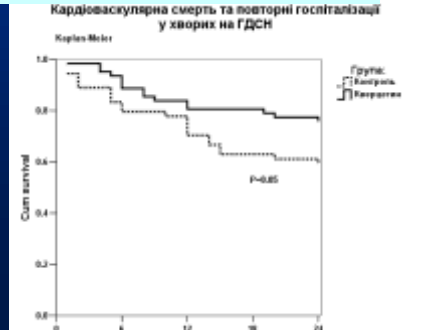
Внедрено в клиническую практику



Нефропротекция:

острая сердечная недостаточность

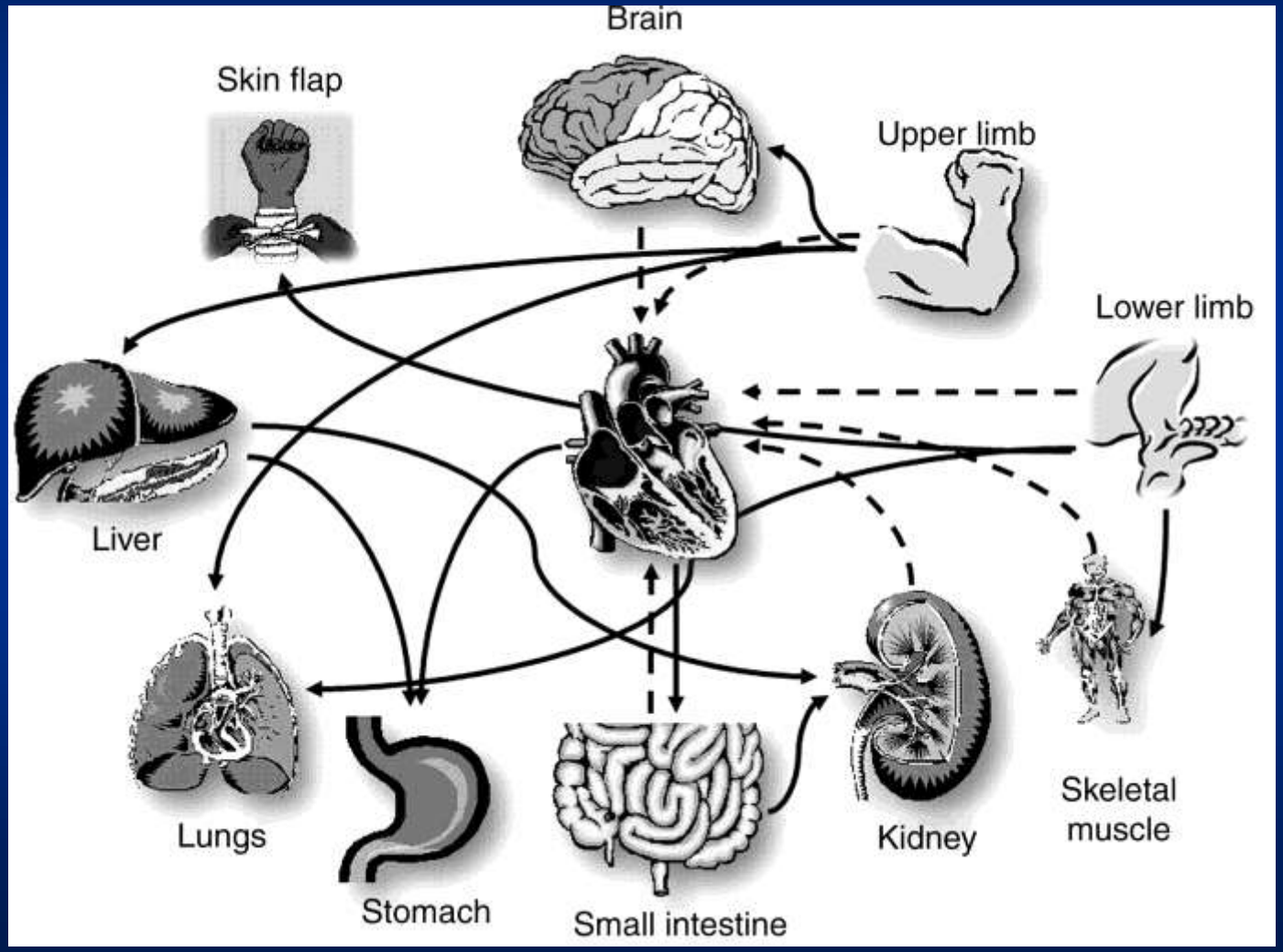
Внедрено в клиническую практику



Гепатопротекция, ангиопротекция, онкология:

Перспективные направления

Междуорганная протекция против повреждения при ишемии-реперфузии: эволюция ишемического прекондиционирования, возникшая первоначально из концепции ограничения размера некроза

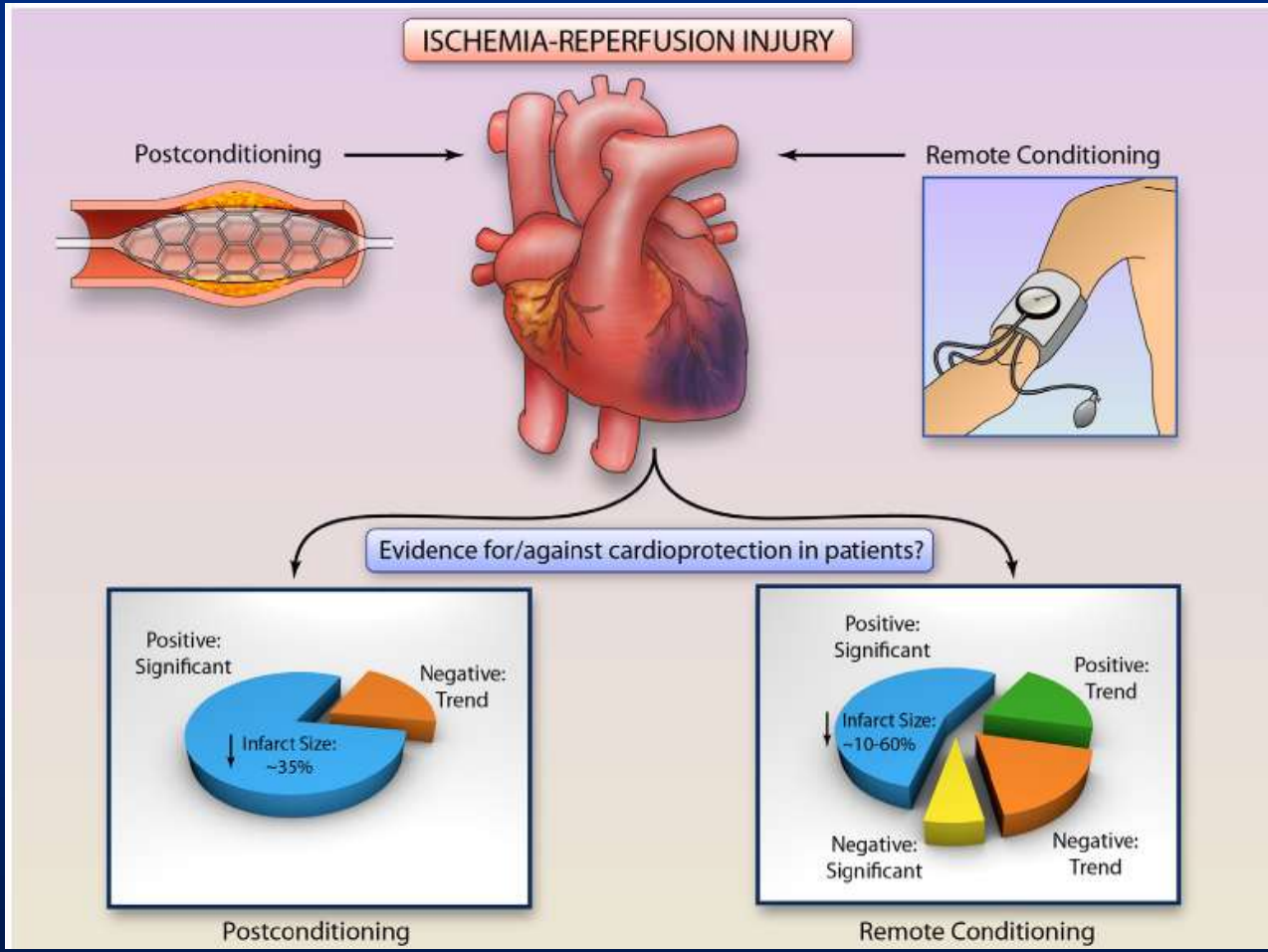


Hausenloy D J , Yellon D M Cardiovasc Res 2008;79:377-386

Myocardial Conditioning
Opportunities for Clinical Translation

Michel Ovize, Hélène Thibault, Karin Przyklenk

Ongoing phase III trials will provide critical insight into the future role of postconditioning and remote conditioning as clinically relevant cardioprotective strategies. (*Circ Res*. 2013;113:439-450.)



Clinical Application of Remote Ischemic Preconditioning

Robert A. Kloner, MD, PhD Circulation, 2009, 119; 776-778

Table. Potential Clinical Uses of Remote Ischemic Preconditioning

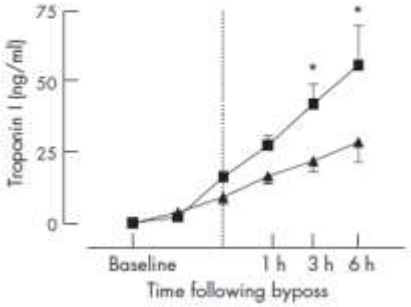
Reducing cardiac damage during PCI
Protecting the myocardium during CABG and other cardiac surgical procedures requiring cardiopulmonary bypass
Protecting the vasculature during vascular surgery procedures
Unstable angina
Before activities that reproducibly cause angina in patients with stable angina
Protecting donor hearts before excision and transport
Protecting other organs (brain, kidney) during episodes of ischemia

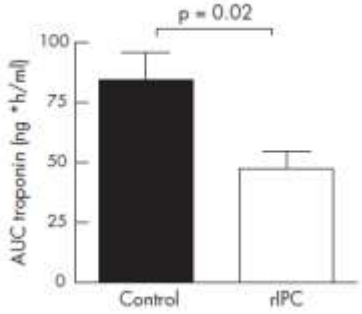
Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study

A Prospective, Randomized Control Trial

Stephen P. Hoole, MA, MRCP; Patrick M. Heck, MA, MRCP; Linda Sharples, PhD; Sadia N. Khan, MA, MRCP; Rudolf Duehmke, MRCP; Cameron G. Densem, MD, MRCP;

Conclusion—Remote IPC reduces ischemic chest discomfort during PCI, attenuates procedure-related cTnI release, and appears to reduce subsequent cardiovascular events. (*Circulation*. 2009;119:820-827.)





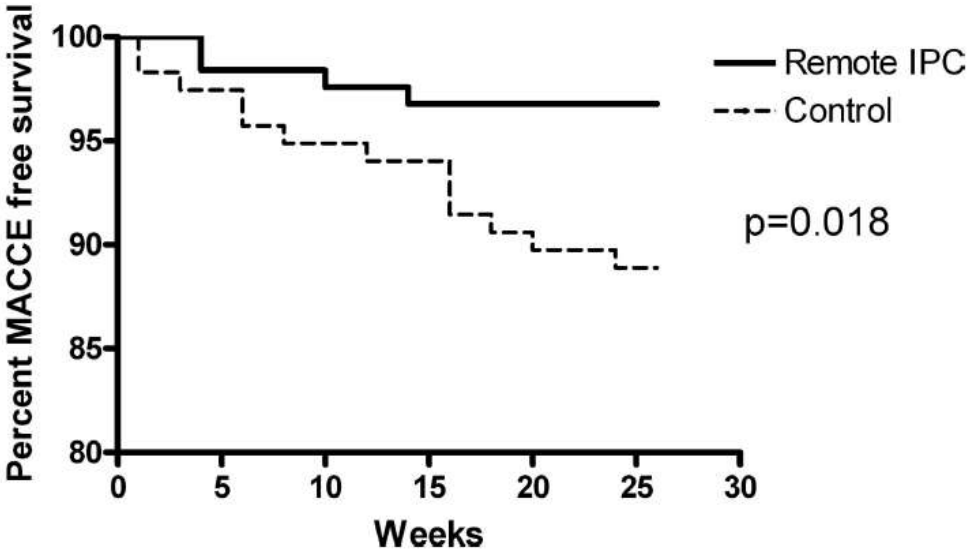


Figure 3. Kaplan-Meier graph of the MACCE rate at 6 months after PCI in the 201 patients with complete data (104 in the IPC group, 97 in the control group).

Острое повреждение почек

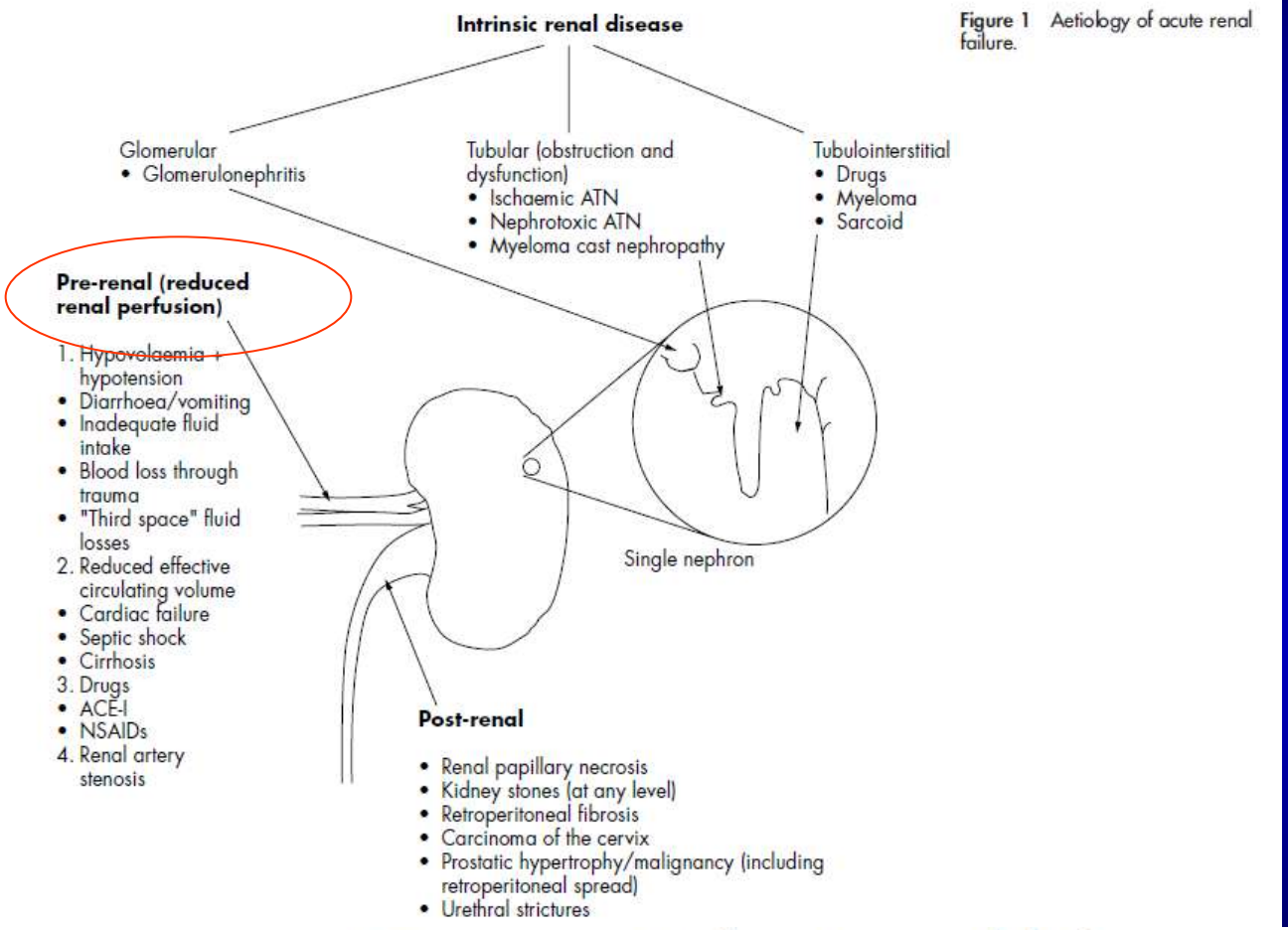


Figure 1 Aetiology of acute renal failure.

Management of acute renal failure

A C Fry, K Farrington

Postgrad Med J 2006;**82**:106–116. doi: 10.1136/pgmj.2005.038588

Preoperative Statin Use and Postoperative Acute Kidney Injury

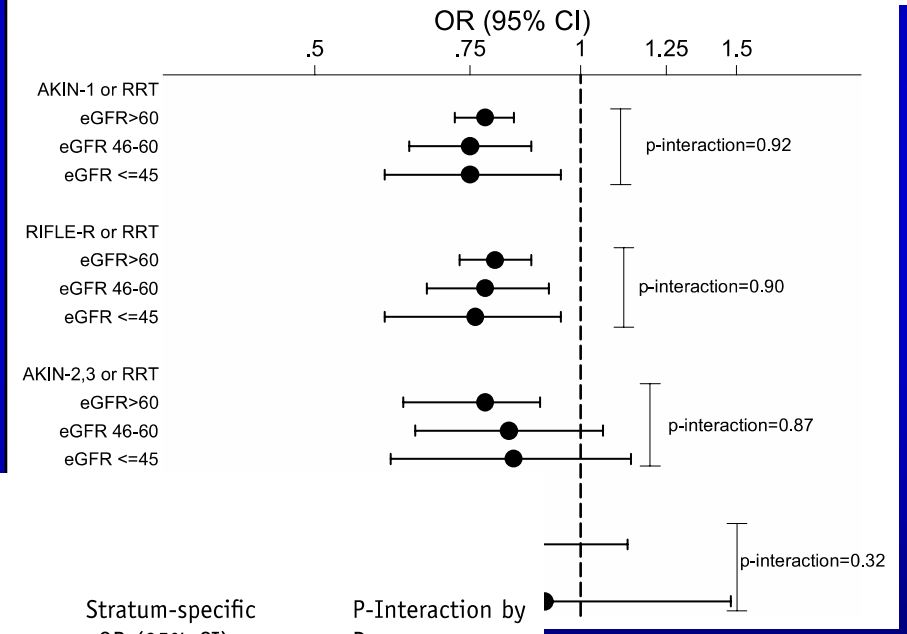
Steven M. Brunelli, MD, MSCE,[a,b,c] Sushrut S. Waikar, MD, MPH,[b,c] Brian T. Bateman, MD,[a,c,d] Tara I. Chang, MD, MS,[e] Joyce Lii, MA, MS,[a] Amit X. Garg, MD, PhD,[f,g] Wolfgang C. Winkelmayer, MD, ScD,[e] Niteesh K. Choudhry, MD, PhD[a,c]

CONCLUSIONS: Preoperative statin use is associated with a decreased risk of postoperat injury. Future randomized clinical trials are needed to determine causality.

© *2012 Elsevier Inc. All rights reserved.* • *The American Journal of Medicine (2012)*

- AKIN-stage 1: increase in serum creatinine ≥0.3 mg/dL or ≥50% over any 48-hour period
- RIFLE-R: increase in serum creatinine ≥50% or fall in eGFR ≥25% over any 48-hour period
- AKIN-stages 2,3 (identical to RIFLE-I,F): doubling of serum creatinine or increase in serum creatinine ≥0.5 mg/dL to a level ≥4 mg/dL over any 48-hour period

98,939 больных с различными типами хирургических вмешательств с созданием сопоставимых по клинике и анамнезу пар (7971) больных на фоне предшествующего операции применению статинов и без них. Дозы статинов высокие и низкие.



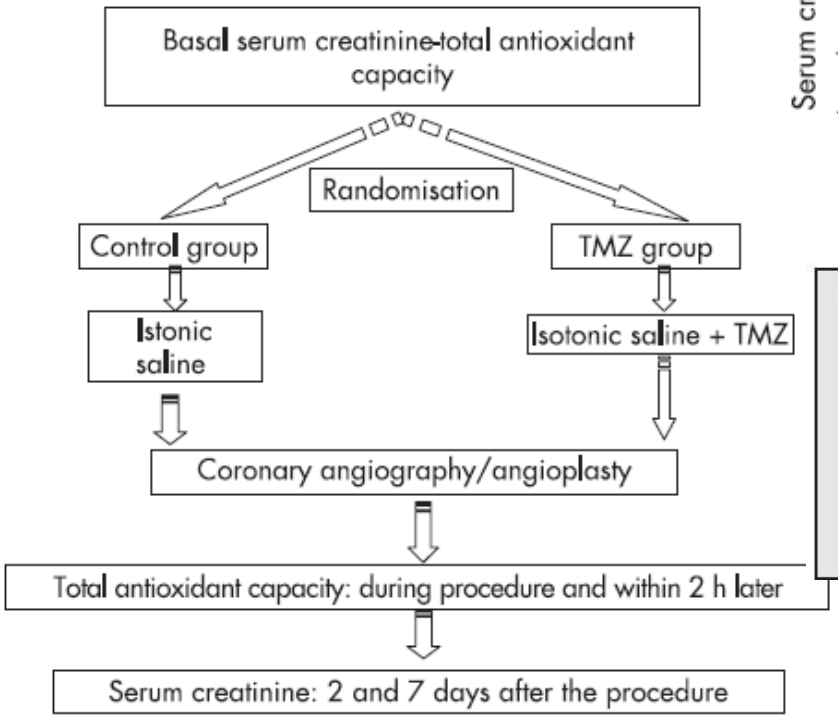
Acute Kidney Injury Definition	Number of Pairs Based on Incident Acute Kidney Injury among Statin User and Nonuser: Statin: without Control: with	Statin: with Control: without	Stratum-specific aOR (95% CI)	P-Interaction by Dose
AKIN-1 or renal replacement therapy				<.001
• Low-dose statin†	1426	1170	0.82 (0.76-0.89)	
• High-dose statin‡	476	293	0.62 (0.53-0.71)	
RIFLE-R or renal replacement therapy				<.001
• Low-dose statin†	1152	975	0.85 (0.78-0.92)	
• High-dose statin‡	365	221	0.61 (0.51-0.72)	

Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures

Alper O Onbasili, Yavuz Yeniceriglu, Pınar Agaoglu, Aslıhan Karul, Tarkan Tekten, Harun Akar, Guzel Discigil

Heart 2007;**93**:698–702. doi: 10.1136/hrt.2006.097477

Trimetazidine and contrast-induced nephropathy



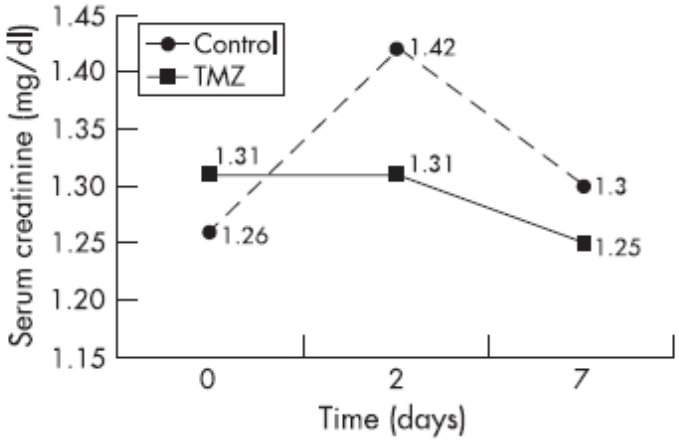


Table 4 Serum total antioxidant capacity changes at baseline, immediately and 2 h after cardiac catheterisation

Groups	Before TMZ (I)	Just after catheterisation (II)	2 h after catheterisation (III)	p Value (I–II)	p Value (I–III)	p Value (II–III)
TMZ	2.27 (0.6)	1.91 (0.6)	2.22 (0.6)	NS	NS	NS
Control	2.25 (0.7)	1.91 (0.7)	2.15 (0.7)	NS	NS	NS
p Value	NS	NS	NS			

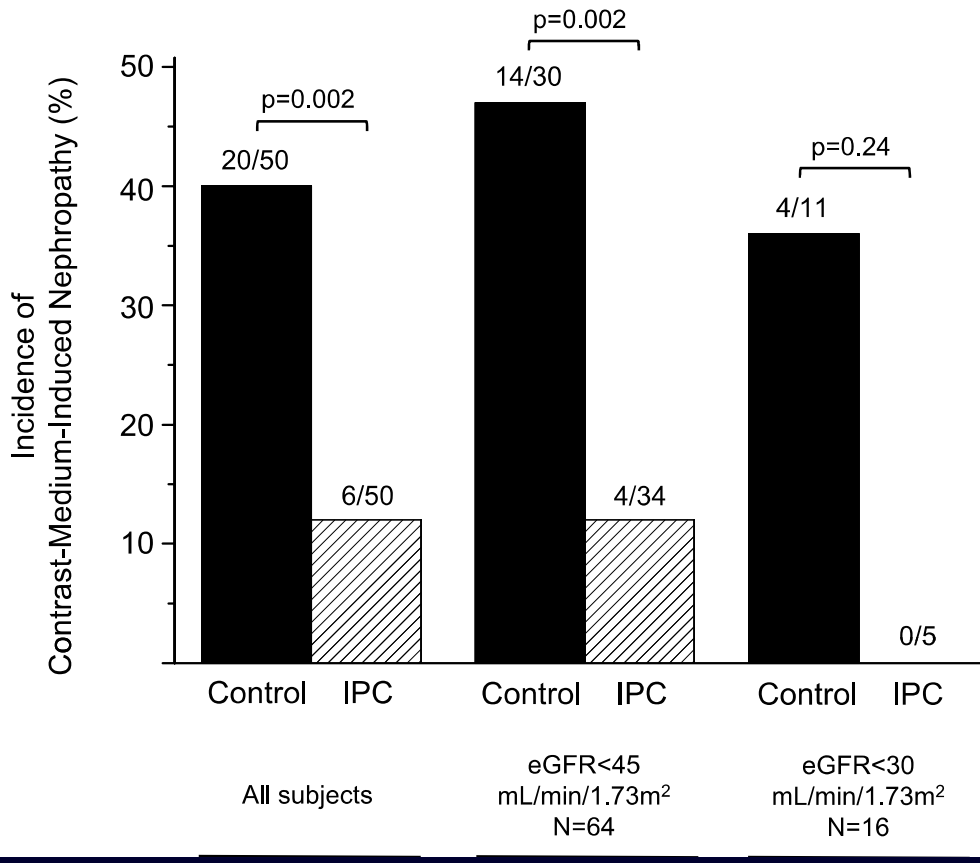
NS, not significant; TMZ, trimetazidine.
Values are represented as mean (SD).

Ischemic Preconditioning for Prevention of Contrast Medium–Induced Nephropathy

Randomized Pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial)

Circulation. 2012;126:296-303; originally published online June 26, 2012;

Рандомизированное исследование у 100 больных ИБС с eGFR менее 60 мл/мин/1,73м2 при проведении ЧКВ: Прекондиционирование на расстоянии – 4Х5 мин раздуваний манжеты для измерения АД



Суррогатные маркеры поражения почек при КИН

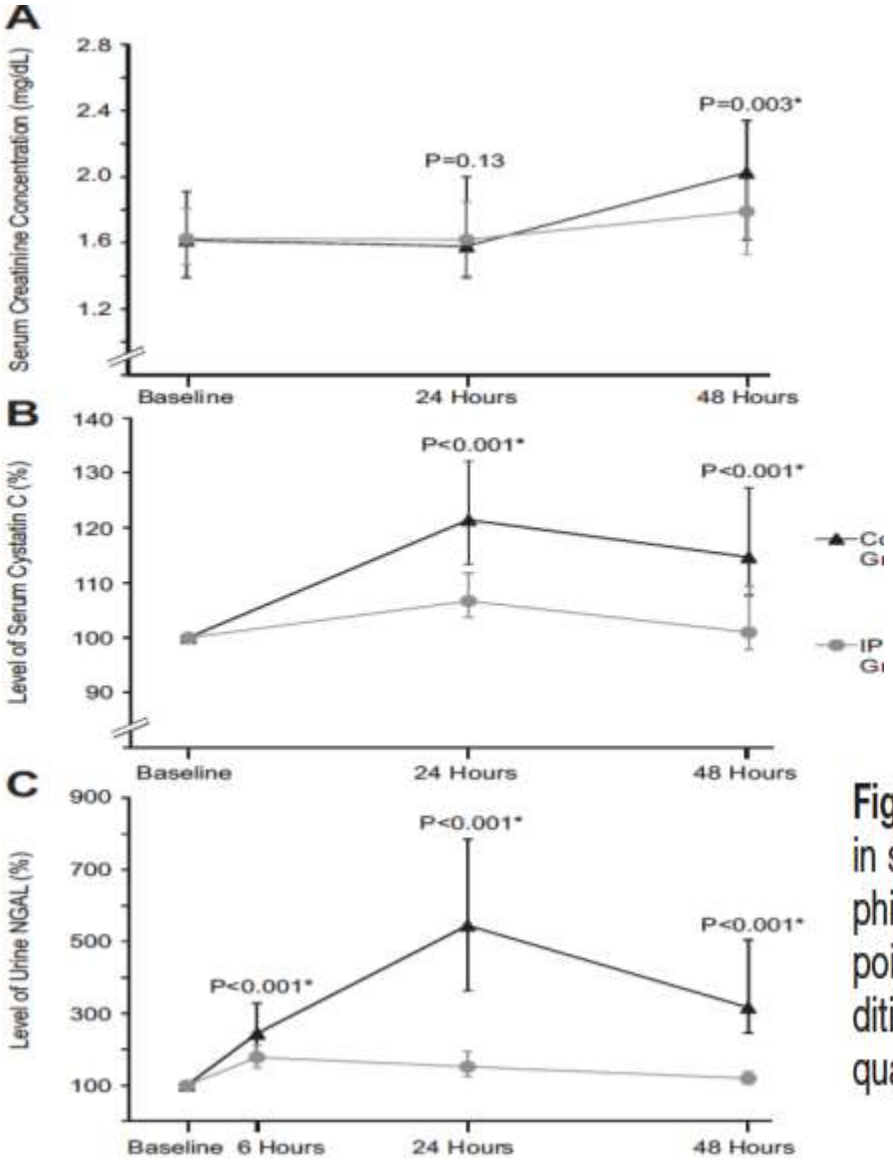


Figure 3. Surrogate measures for acute kidney injury. Changes in serum creatinine (**A**), serum cystatin C (**B**), and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL; **C**) at different time points compared with baseline in patients with ischemic preconditioning (IPC) and control patients (median and first and third quartiles). *Bonferroni corrected.

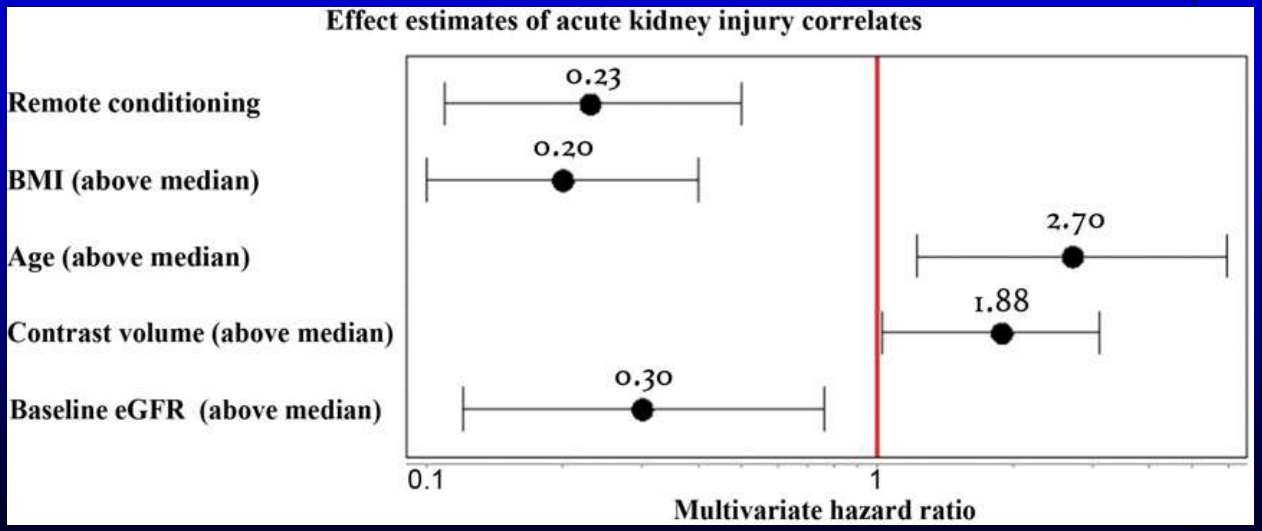
Journal of the American College of Cardiology
Vol. 61, No. 19, 2013
ISSN 0735-1097/$36.00
http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.023
© 2013 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

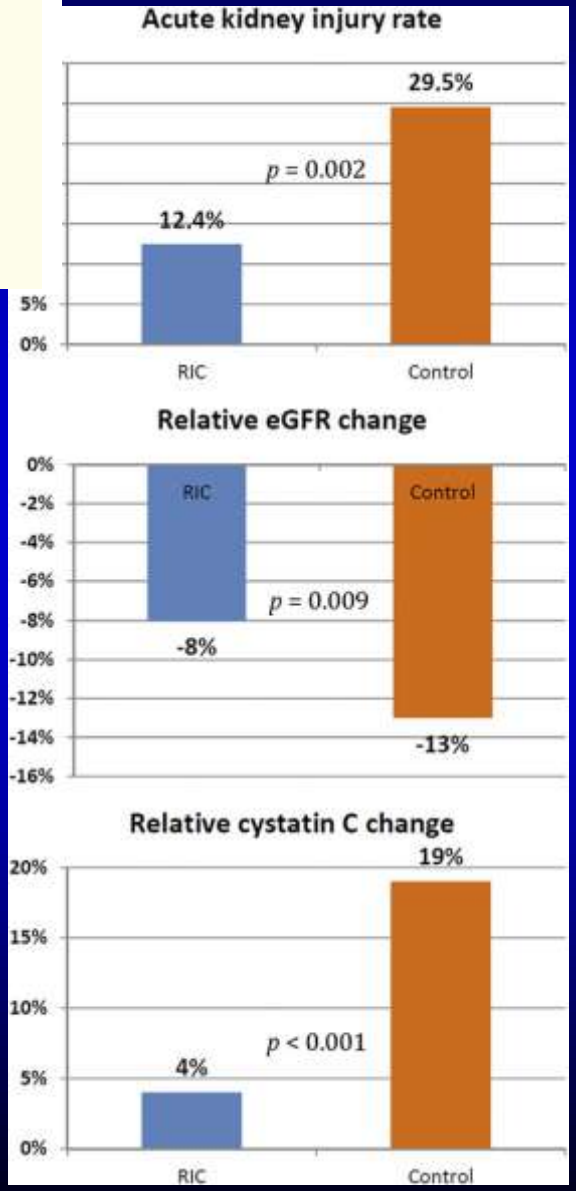
CLINICAL RESEARCH — Interventional Cardiology

Renoprotective Effect of Remote Ischemic Post-Conditioning by Intermittent Balloon Inflations in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

Spyridon Deftereos, MD,* Georgios Giannopoulos, MD,*† Vasileios Tzalamouras, MD,*

У 225 больных с ОКС после процедуры установки стента в зоне ишемии проводилось раздувание баллона 4х30 сек





Внутриоперационная гипертензия

- **Внутриоперационная гипертензия – повышение артериального давления ≥20% от уровня до операции**
  (у пациентов не кардиологического профиля)

  - НЕТ общего мнения о темпах снижения уровня артериального давления:

  - снижение уровня диастолического АД на 10-15% за 30-60 минут
  - снижение уровня среднего АД не больше 25%
  - снижение АД на фоне умеренной инфузионной терапии

- **У кардиохирургических больных терапию начинают при систолическом АД >140/90 мм рт ст., или среднем АД>105 мм рт ст.**

Varon J, Marik PE., 2008

Постоперационная гипертензия

- **Постоперационная гипертензия - повышение систолического АД ≥190 и/или диастолического АД≥100 мм рт ст. по результатам двух последовательных измерений**

  - 4 – 35 % больных в зависимости от вида операции

  - увеличение тонуса симпатической нервной системы и сосудистого тонуса

  - начинается через 10-20 минут и длится до 4-6 часов

  - снятие боли и тревоги

  - коррекция других факторов (гипотермия, гипоксемия, гиперкапния …)

Varon J, Marik PE., 2008

Периоперационная гипертензия

Недостаточный контроль АД во время и после операции связан с неблагоприятными явлениями, среди которых :

- **ишемия миокарда,**
- острое нарушение мозгового кровообращения,
- острая сердечная недостаточность,
- сердечные аритмии,
- повышенная кровоточивость тканей.

В исследовании ECLIPSE было показано, что выраженность подъема АД и продолжительность периоперационной гипертензии четко связаны с уровнем **30-дневной смертности кардиохирургических больных**

ECLIPSE вторичная конечная точка: Удержание стабильного артериального давления

Непосредственная величина и длительность промежутка нахождения АД за пределами заданного диапазона четко связаны с уровнем 30-дневной летальности

Aronson S et al. Anesth Analg 2008

Механизм действия
Центральный и периферический

Центральный эффект | **Ствол мозга** | **Периферический эффект**

Урапидил → Стимуляция центральных серотониновых $5HT_{1A}$ рецепторов → **$5HT_{1A}$ рецепторы**

Урапидил

Частота разрядов серотонинергических нейронов

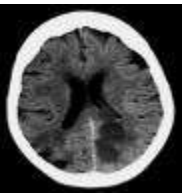
Симпатический ганглий

Блокада периферических α_1-рецепторов

Симпатический тонус

Мозг

НА



Отсутствие повышения Внутричерепн-ого давления, нет снижения Мозгового кровотока

НА

Сердце

Отсутствие рефлекторн ой тахикардии

НА

Почки

Поддерживается адекватный почечный кровоток

НА

α_1 α_1 α_1 α_1 α_1

Сниженное периферическое сопротивление

Сосуды

Снижение систолического и диастолического артериального давления

ЭБРАНТИЛ

Периоперационная гипертензия

Хирургия коронарной артерии (Аортокоронарное шунтирование)
урапидил по сравнению с нитропруссидом (Н), клонидином (Кл), фентоламином (Ф) и кетансерином (Кт)

Диагноз	Вид исследо-вания	Кол-во пациен-тов	Препарат сравнения	Общая эффективность	Источник
Хирургия коронарной артерии	Рандом.	53 49	**нитропруссид**	У = Н Отсутствие тахикардии при У	Van der Stroom et al. 1994, 1996
Аортокоронарное шунтирование	Рандом.	30	**клонидин**	У > Кл более выраженное снижение АД при У в течение первой минуты. Немедленный эффект на общее периферическое сопротивление сосудов и функциональное состояние сердца при У	Hess et al. 1990
Аортокоронарное шунтирование	Рандом.	20	**фентоламин**	У = Ф	Hess et al. 1985
Хирургия коронарной артерии	Рандом.	122	**кетансерин**	У > Кт (лучший эффект через 60 мин) . Отсутствие тахикардии при У	Van der Stroom et al. 1997

Урапидил сравним с нитропруссидом и фентоламином, однако лучше кетансерина и клонидина.
(в первую минуту) в лечении периоперационной гипертензии. Меньший риск развития тахикардии по сранению с нитропруссидом

ЭБРАНТИЛ

Периоперационная гипертензия

(Операция на брюшной аорте, нейрохирургия, общая анестезия)

Урапидил в сравнении с изосорбид-динитратом, отсутствием лечения и плацебо

Диагноз	Дизайн	Кол-во	Препарат сравнения	Общая эффективность	Литература
Операция брюшной аорты	Ранд. открытое	36	Изосорбид динитрат	У = Н Значимое повышение сердечного индекса и сниженная артериовенозная разность содержания кислорода	Van Hemmel-rijck et al. 1993
Нейрохирургия	Ранд. открытое	20	Отсутствие лечение	Урапидил эффективен в профилактике и лечении гипертензивных эпизодов	Zander et al. 1994
Общая анестезия (интубация трахеи)	Ранд. Двойное слепое	100	Плацебо	Урапидил снижает частотность и интенсивность гипертензивных эпизодов	Quéré JF et al. 1990

Урапидил эффективно снижает артериальную гипертензию в нейрохирургии и общей анестезии, имеет аналогичное действие с изосорбид-динитратом в случае операции брюшной аорты, но с лучшими сердечнососудистыми параметрами.

ЭБРАНТИЛ

Лечение периоперационной гипертензии

Преоперативная, интра и постоперационная гипертензия

Немедленно **Никардипин** **Урапидил или Нитроглицерин**

Netherlands The Journal of Medicine

SPECIAL ARTICLE

Dutch guideline for the management of hypertensive crisis – 2010 revision

B.J.H. van den Born[1]*, J.J. Beutler[2], C.A.J.M. Gaillard[3], A. de Gooijer[4], A.H. van den Meiracker[5], A.A. Kroon[6]

[1]Department of Internal & Vascular Medicine, Academic Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands, [2]Jeroen Bosch Hospital, [3]Department of Internal Medicine, Meander Medical Centre, Department of Nephrology, VU University Medical Centre, [4]Maxima Medical Centre, [5]Erasmus Medical Centre, [6]Maastricht University Medical Centre, *corresponding author: tel.: +31 (0)20 566 42 80, fax. +31 (0)20-691 96 58, e-mail: b.j.vandenborn@amc.uva.nl

Спасибо за внимание !
Cape of Good Hope,
South Africa