

УДК 616.12-089.197.4-06:616.127-005.4-039.71

DOI 10.20538/1682-0363-2016-3-102-119

Для цитирования: Козлов И.А. Профилактика осложнений, обусловленных ишемией-реперфузией миокарда, при экстракардиальных оперативных вмешательствах. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15(3): 102–119

Профилактика осложнений, обусловленных ишемией-реперфузией миокарда, при экстракардиальных оперативных вмешательствах

Козлов И.А.

*Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского, г. Москва, Россия
107031, г. Москва, ул. Петровка, 25/2.*

*Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия
129110 г. Москва, ул. Щепкина, 61/2*

РЕЗЮМЕ

В ближайшие 20 лет старение населения станет основным фактором, влияющим на особенности периоперационной анестезиологической тактики. Отечественные исследователи сообщают, что частота кардиальных осложнений после общехирургических операций у больных пожилого и старческого возраста составляет 9,1%, а летальность при таких осложнениях достигает 45,5%. Проанализированы современные данные об ишемии-реперфузии миокарда, этиопатогенезе периоперационных кардиальных осложнений, цикличности их развития и возможных последствиях. Сделано заключение, что профилактика и своевременное лечение осложнений, обусловленных ишемией-реперфузией миокарда, при экстракардиальных оперативных вмешательствах является важной тактической (профилактика периоперационного инфаркта миокарда, аритмий, кардиальной смерти) и стратегической (профилактика ремоделирования сердца и постгоспитальной инвалидизации больных) задачей анестезиолога-реаниматолога. Исследование, выполненное в НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, показало, что в реальных условиях индекс Detsky, индекс Lee и эхокардиографическая фракция изгнания левого желудочка не обеспечивают высокой точности прогнозирования кардиальных осложнений. Более информативным оказалось предоперационное определение содержания в крови N-терминального отрезка неактивного предшественника BNP (NT-proBNP). При оценке прогностической способности NT-proBNP площадь под ROC-кривой достигла 0,86. Значение NT-proBNP 358 пг/мл и выше обеспечило чувствительность 77% и специфичность 85%. Приводится сравнительная оценка и рекомендации по использованию для снижения риска кардиальных осложнений β -адреноблокаторов, статинов, блокаторов кальциевых каналов, нитратов, клофелина, дексметомидина, левосимендана и фосфокреатина. Фосфокреатин, введенный в практику отечественной кардиохирургии и трансплантологии более 20 лет назад, продолжает изучаться и использоваться в настоящее время. Недавно показано, что периоперационное назначение фосфокреатина онкологическим пожилым больным с высоким риском кардиальных осложнений снижает частоту острой ишемии и делирия, укорачивает длительность пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии и общую длительность госпитализации. Сделано заключение, что снижение частоты кардиальных осложнений при экстракардиальных операциях имеет несомненную актуальность.

Ключевые слова: ишемия-реперфузия, послеоперационные кардиальные осложнения, инфаркт миокарда, фармакологическая кардиопротекция, фосфокреатин.

Актуальность проблемы кардиальных осложнений при экстракардиальных оперативных вмешательствах

Профилактика кардиальных осложнений, обусловленных ишемией-реперфузией миокарда, при экстракардиальных оперативных вмешательствах относится к наиболее актуальным проблемам современной анестезиологии-реаниматологии, хирургии и кардиологии. За рубежом публикуются детальные рекомендации по оптимальной диагностически-лечебной тактике в указанной клинической ситуации [1, 2]. Аналогичные рекомендации изданы и в нашей стране [3]. Отечественные эксперты детально анализируют отличия между европейскими и американскими рекомендациями [4]. Указывают, что зарубежные рекомендации не всегда приемлемы для российской медицины вследствие особо неблагоприятной эпидемиологической ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в нашей стране, недостаточной медикаментозной терапией у многих больных, а также «низкой приверженности российских пациентов к профилактическим мероприятиям» [5, 6, 7]. В реальной практике российского здравоохранения существуют и другие объективные факторы, определяющие специфику проблемы. Тем не менее вполне очевидно, что ряд положений, представленных в зарубежных рекомендациях, должен быть взят на вооружение анестезиологами-реаниматологами. Вместе с тем необходимо внедрение и других, апробированных в отечественной медицине, лечебно-профилактических мер.

Осложнения, обусловленные ишемией-реперфузией миокарда, наиболее часто развиваются у больных с диагностированной или бессимптомной ишемической болезнью сердца (ИБС), которым выполняют длительные и травматичные оперативные вмешательства [1]. Декомпенсация сопутствующей ИБС, в том числе и ее осложненных форм со снижением сократительной функции левого желудочка, наиболее характерна для лиц пожилого и старческого возраста [1, 8]. Ежегодно в Европейском союзе при выполнении 5,7 млн экстракардиальных операций у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями развивается более 167 000 кардиальных осложнений, причем в 19 000 наблюдений – с летальными исходами [1]. Приводят также данные о том, что при выполнении за рубежом 40 млн оперативных вмешательств происходит до 400 тыс. инфарктов миокарда и 133 тыс. смертей вследствие кардиальных осложнений [7]. Отече-

ственные исследователи сообщают, что частота кардиальных осложнений после общехирургических операций у больных пожилого и старческого возраста составляет 9,1%, летальность при развитии таких осложнений достигает 45,5% [9–11].

Указывают, что в ближайшие 20 лет старение населения станет основным фактором, влияющим на особенности периоперационной анестезиолого-реаниматологической тактики [1]. В развитых странах доля людей пожилого и старческого возраста постоянно увеличивается. В 1950 г. пожилые люди составляли 8% мирового населения, в 2000 г. — 10%, а в 2050 г., по прогнозам ООН, их будет 21% [12, 13]. В европейских странах к 2020 г. количество пожилых людей увеличится на 50% [1]. Есть данные, что необходимость в хирургическом лечении пожилых возникает в четыре раза чаще, чем в среднем по популяции [14]. В Европе и в США происходит значимое ускорение темпа роста количества операций, выполняемых больным старшего возраста [1, 15, 16].

Кардиальные осложнения не только являются наиболее частой причиной послеоперационной летальности, но и существенно увеличивают продолжительность и стоимость лечения, создают предпосылки для развития полиорганной недостаточности (циркуляторная тканевая гипоксия на фоне острой сердечной недостаточности) и нарушения репаративных процессов в зоне оперативного вмешательства (циркуляторная тканевая гипоксия и нарушения микроциркуляции). А также приводят к послеоперационной инвалидизации (ремоделирование сердца, последствия перенесенной гипоксии и др.) [9–11, 17, 18]. Ишемию миокарда в периоперационный период диагностируют в 21% наблюдений, а повышение уровня тропонина – еще в 15–25% [19–21]. Возрастание уровня кардиоспецифических ферментов без соответствующих клинических и электрокардиографических признаков называют «малыми повреждениями миокарда» [22, 23]. Эти повреждения, не ухудшая непосредственные результаты оперативного лечения, могут послужить пусковым звеном апоптоза, фиброза и ремоделирования сердца, определяющего морфологический субстрат хронической недостаточности кровообращения (ХНК) [23].

Современные представления об ишемии-реперфузии миокарда

В 1970-х гг. считали, что «острая миокардиальная ишемия – краткосрочный патологический процесс, исходами которого могут быть

как полное восстановление исходного состояния миокарда, так и формирование ишемического некроза (инфаркта). Определяющим фактором в данном случае является продолжительность острой ишемии» [24]. В настоящее время продемонстрировано, что патофизиология процесса не столь однозначна. В зависимости от длительности ишемии, за которой следует реперфузия, функциональные и морфологические изменения в миокарде могут значительно варьироваться [25].

Перед обсуждением возможных в анестезиолого-реаниматологической практике исходов ишемии-реперфузии коротко остановимся на некоторых современных патофизиологических представлениях. В 1996 г. L.H. Orie, анализируя многочисленные литературные данные, предложил определение «новые ишемические синдромы», куда отнес безболевою ишемию, оглушение и гибернацию миокарда, а также прекодиционирование [26]. В соответствии с современными представлениями, «оглушение» миокарда (*stunned myocardium*) – это преходящая, но относительно длительная (несколько часов, суток) постишемическая сократительная дисфункция миокарда, сохраняющаяся после реперфузии, несмотря на отсутствие необратимых повреждений и восстановление кровотока. Гибернация (спящий миокард) – состояние сердечной мышцы, возникающее при реализации механизма ауторегуляции, адаптирующего функциональную активность миокарда к хроническому снижению коронарной перфузии. Это состояние характеризуется обратимым нарушением локальной сократимости, однако в результате длительной гибернации может развиваться ремоделирование миокарда (см. ниже). Прекодиционирование – это метаболическая адаптация миокарда к ишемическому повреждению, возникающая после одного или нескольких кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии.

Относительно отдаленным последствием ишемии-реперфузии или результатом длительной гибернации миокарда становятся структурно-геометрические изменения, возникающие под действием патологического фактора и приводящие к истончению стенки и дилатация полости левого желудочка и ряду других изменений, обозначаемые термином ремоделирование [27].

Патофизиологические события, наступающие в миокарде после реперфузии, зависят от длительности перенесенной ишемии [25]. Когда реперфузия наступает в пределах 20 мин от начала ишемии, может развиваться оглушение или прекодиционирование, и миокард сохранит жизне-

способность. Если реперфузия происходит в сроки до 60 мин, некроз охватывает субэндокардиальный слой миокарда, но его наружные слои сохраняют жизнеспособность, в них может наступить оглушение. При ишемии длительностью до 3 ч некроз распространяется вглубь миокарда до субэпикарда. Реперфузия в течение 3–6 ч после наступления ишемии не предупреждает развитие трансмурального инфаркта, жизнеспособность миокарда не сохраняется и не восстанавливается, но может уменьшаться последующее ремоделирование левого желудочка.

Таким образом, вполне очевидно, что профилактика и своевременное адекватное лечение коронарных осложнений, обусловленных ишемией-реперфузией миокарда, при экстракардиальных оперативных вмешательствах является важной тактической (профилактика периперационного инфаркта миокарда, аритмий, коронарной смерти) и стратегической (профилактика ремоделирования сердца и постгоспитальной инвалидизации больных) задачей анестезиолога-реаниматолога.

Этиопатогенез периперационных ишемий и острого инфаркта миокарда

Принципиально возможны два основных этиопатогенетических варианта периперационной недостаточности коронарного кровообращения, приводящей к ишемии и острому инфаркту миокарда. Во-первых, нарушение баланса доставки и потребления кислорода в миокарде может возникать у больных с выраженным стенозирующим поражением коронарных артерий. Причинами ишемии миокарда в такой клинической ситуации становятся снижение доставки и (или) повышение потребления кислорода сердечной мышцей на фоне гемодинамических, нейроэндокринных и метаболических нарушений, характерных для периперационного периода (артериальная гипотензия, гиповолемия, тахикардия, гипоксемия, ацидоз и др.) [1, 2].

Во-вторых, периперационные ишемии или острый инфаркт миокарда могут развиваться в зоне коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, но без гемодинамически значимых стенозов [28]. Такой вариант осложнения, как правило, связан с разрывом нестабильной атеросклеротической бляшки и эндотелиальной дисфункцией в сочетании или без вазоспастических реакций [29, 30]. Особенностью нестабильной бляшки является большое липидное ядро, покрытое фиброзной капсулой и содержащее тромбогенные липиды, макрофаги и цитокины [31].

Различные факторы оперативного вмешательства (гиперкоагуляция, цитокиновый дисбаланс и др.) могут спровоцировать разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки и тромбоз коронарной артерии. Определенную роль может играть спазм сосуда и эндотелиальная дисфункция, предрасполагающие к тромбообразованию [1].

Периоперационная ишемия миокарда является одной из основных причин декомпенсации сердечной деятельности. В структуре послеоперационных кардиальных осложнений у больных пожилого и старческого возраста острая левожелудочковая недостаточность с отеком легких занимает 30–92% [18, 32–34]. Кардиальные осложнения возникают циклично: в 52% наблюдений – это день операции и первые 3 сут после нее, в 25% – 6–8-е сут послеоперационного периода и в 9% – 11–14-е сут [9].

Прогнозирование кардиальных осложнений у больных высокого риска

Для оценки риска кардиальных осложнений при экстракардиальных оперативных вмешательствах предложен целый ряд прогностических шкал или индексов. Среди них в достаточной степени сложные, трудоемкие индексы Detsky [32], Goldman [33] и максимально упрощенный индекс Lee [18]. В современных зарубежных и отечественных рекомендациях [1–3] модифицированный индекс Lee предлагают использовать в качестве скрининговой меры у рассматриваемой категории хирургических больных.

В НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского было выполнено исследование по оценке валидности этих индексов в реальных условиях отечественного здравоохранения [9, 11]. В результате проспективного обследования больных пожилого и старческого возраста, оперированных на органах брюшной полости и (или) малого таза, установили, что все три указанных индекса в рассмотренной клинической ситуации не являются «моделями отличного качества» и не обеспечивают высокой точности прогнозирования кардиальных осложнений. При ROC-анализе значения площади под кривой колебались в пределах 0,66–0,73. Индекс Detsky с «точкой отсечения» 15 баллов обеспечил прогнозирование с чувствительностью 65% и специфичностью 68%. Разделительная способность индекса Lee оказалась наименьшей: при значении 2 балла чувствительность составила 60%, а специфичность – 58%. Вместе с тем преимущества сложного в вычислении индекса Detsky над простым индексом Lee нельзя признать существенными. Можно по-

лагать, что в практической деятельности целесообразно ориентироваться на модифицированный индекс Lee, используя его не для точного прогноза, а для определения оптимальной тактики предоперационного обследования и, возможно, подготовки [1–3].

Снижение фракции изгнания левого желудочка (ФИЛЖ), определенной при стандартном эхокардиографическом обследовании, также не позволило уверенно прогнозировать кардиальные осложнения, площадь под ROC-кривой составила 0,68. При уровне ФИЛЖ менее 50% чувствительность прогноза кардиальных осложнений составила 66%, специфичность – 59% [9, 11].

Значительно более информативным оказалось предоперационное определение содержания в крови натрийуретического пептида (НУП) В-типа (BNP), или N-терминального отрезка неактивного предшественника BNP (NT-proBNP). При оценке прогностической способности значений NT-proBNP площадь под ROC-кривой достигла 0,86. Значение бимаркера 358 пг/мл и выше позволяло прогнозировать развитие кардиальных осложнений с чувствительностью 77% и специфичностью 85%.

Более высокая чувствительность и специфичность определения НУП в сравнении с оценкой ФИЛЖ вполне закономерна, так как между этими показателями у больных ИБС нет тесной корреляции [35]. Уровень BNP и NT-proBNP отражает не столько снижение сократимости, сколько напряжение миокарда, и может повышаться в ответ на ишемию [36]. Повышение BNP рассматривают как предиктор неблагоприятных исходов у больных хронической недостаточностью кровообращения с сохраненной ФИЛЖ [37].

В связи с изложенным выше не вызывает удивления появление доказательных рекомендаций (класс IIb, B) [1] использовать определение BNP и NT-proBNP для получения независимой прогностической информации о риске периоперационных и поздних кардиальных осложнений у больных с их высоким риском. Определение НУП после операции рекомендуют использовать у больных высокого риска для улучшения стратификации риска кардиальных осложнений.

Ограниченные рамки настоящей публикации не позволяют детально проанализировать все аспекты обсуждаемой проблемы. Развернутый сравнительный анализ современных зарубежных рекомендаций недавно выполнен отечественными авторами [4].

Возможности радикально снизить риск кардиальных осложнений за счет оптимизации анесте-

физиологического пособия в достаточной степени ограничены. У больных со стабильной гемодинамикой рекомендуют использовать современные ингаляционные анестетики [2]. В отсутствие противопоказаний целесообразно применять нейроаксиальные блокады. Указывают, что если есть возможность выполнить оперативное вмешательство в условиях нейроаксиальной блокады без общей анестезии, риск периоперационных кардиальных осложнений существенно снижается [1]. Очевидно, что эти рекомендации приемлемы далеко не во всех клинических ситуациях.

Поэтому вполне закономерен интерес клиницистов к эффективным мерам фармакологической кардиопротекции, на которых остановимся более подробно.

Фармакологические меры по периоперационной защите миокарда у больных с высоким риском кардиальных осложнений

В известных рекомендациях обсуждается использование целого ряда препаратов (β -адреноблокаторы, статины, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, клофелин), причем некоторые лекарственные средства не рекомендуют применять. Вместе с тем некоторые препараты (дексметомидин, левосимендан, фосфокреатин), которые могли бы оказаться полезными в рассматриваемой клинической ситуации, по разным причинам не упоминаются. Полагаем, что целесообразно обсудить и эти лекарственные средства, тем более что с позиций доказательной медицины однозначно рекомендован крайне ограниченный спектр препаратов. Наиболее обоснованным считается использование только пероральных форм β -адреноблокаторов и статинов.

β -адреноблокаторы. Доказательные рекомендации (класс I, IIb) по использованию пероральных форм этих препаратов [1, 38] сводятся к тому, что принимающие их больные должны продолжать прием в периоперационный период. Предоперационное назначение β -адреноблокаторов показано только при хирургических вмешательствах высокого риска, прежде всего сосудистых, у больных с диагностированной ИБС, с двумя и более факторами риска кардиальных осложнений по Lee. При этом терапию рекомендуют начинать не менее чем за 2 сут (в интервале от 2–30 сут) до операции, используя маленькие дозы и титруя эффект. Целевыми значениями являются частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое 60–70 ударов в минуту при систолическом артериальном давлении (АД) более 100 мм рт. ст.

В 1990-х гг. были выполнены несколько рандомизированных исследований по эффективности периоперационного назначения β -адреноблокаторов для снижения частоты кардиальных осложнений после экстракардиальных оперативных вмешательств [39, 40]. Эти исследования дали положительные результаты и обосновали назначение препаратов в периоперационный период у больных ИБС. Однако результаты последующих исследований заставили в определенной степени пересмотреть сформулированную концепцию. В частности было показано, что β -адреноблокаторы могут не снижать послеоперационную 30-дневную летальность [41]. В исследовании POISE у больных высокого риска применяли пролонгированную форму метопролола (100 мг за 2–4 ч до операции, 100 мг через 6 ч после операции или ранее при ЧСС более 80 ударов в минуту, 200 мг через 12 ч после второй дозы и затем по 200 мг в сутки в течение 30 дней). Исследователи показали, что метопролол, снижая риск инфаркта миокарда, увеличивал общую летальность и частоту инсульта [17].

Препаратами выбора для перорального назначения считают атенолол и бисопролол [1, 2]. Подчеркивают, что назначение препаратов этого класса не показано без тщательного подбора дозировок и у больных, которым планируются оперативные вмешательства низкого риска.

Современные авторы подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к назначению β -адреноблокаторов [2]. Имеется ряд контраргументов к их использованию. Показано, что эти препараты могут повышать летальность у больных с низким кардиальным риском [41]. Установлено, что у больных с хирургической анемией, получавших β -адреноблокаторы, риск кардиальных осложнений выше, чем у больных, не получавших эти препараты. Это может объясняться тем, что адренергическая блокада препятствует адекватной компенсаторной реакции в ответ на кровотечение [42]. Периоперационное применение препаратов повышает риск гемодинамически значимой брадикардии [41]. Возможны и другие побочные эффекты: снижение АД, бронхоспазм, декомпенсация сердечной деятельности.

Есть основания полагать, что все эти осложнения могут реализовываться и при интраоперационном назначении внутривенных форм β -адреноблокаторов (метопролол, эсмолол). В отличие от данных с высоким уровнем доказательности о целесообразности перорального периоперационного приема рассматриваемых препаратов,

данные об эффективности периперационной профилактики ишемии миокарда с помощью внутривенных лекарственных форм (пропранолол, метапролол, эсмолол) отсутствуют.

Статины. Назначение статинов считают эффективной мерой снижения кардиальных осложнений при обширных экстракардиальных операциях. Эти препараты обладают противовоспалительным, эндотелий-стабилизирующим и антиоксидантным эффектами [1, 2]. В ряде исследований показано, что статины снижают частоту периперационной ишемии миокарда, концентрацию тропонина, выраженность окислительно-нитрозинового стресса и частоту кардиальных осложнений у больных, которым выполняются сосудистые оперативные вмешательства [43, 44].

Рекомендации [1–3] сводятся к тому, что у больных, принимающих статины, прием этих препаратов должен быть продолжен в периперационный период. У больных, которым планируют сосудистые операции, назначение статинов показано независимо от наличия факторов риска кардиальных осложнений. Предпочтительно использование препаратов с продолжительным периодом полураспада (аторвастатин, розувастатин). Однако их рекомендуют назначать как минимум за 1 нед, а лучше за 2 нед до вмешательства.

Блокаторы кальциевых каналов. Теоретически влияние некоторых блокаторов кальциевых каналов на баланс кислорода в миокарде благоприятно. Однако роль препаратов этой неоднородной фармакологической группы в снижении периперационных кардиальных осложнений остается спорной. Обсуждая вопрос, следует отдельно рассматривать данные по использованию различных препаратов [1, 2]. Напомним, что в зависимости от влияния на ЧСС и тонус симпатической нервной системы антагонисты кальция делят на две подгруппы: препараты, не имеющие прямого влияния на ЧСС и способные ее рефлекторно увеличивать (производные дигидропиридина – нифедипин, амлодипин и др.) и препараты, уменьшающие ЧСС (верапамил и дилтиазем), по действию во многом сходные с β -адреноблокаторами.

Данные мета-анализа, опубликованные в 2003 г., показали, что дилтиазем обеспечивает снижение частоты периперационной ишемии и суправентрикулярной тахикардии, а также тенденцию к уменьшению частоты инфарктов миокарда и летальности [45]. Верапамил способствовал только уменьшению частоты суправентрикулярных тахикардий, а производные дигидропиридина вообще не вызывали благоприятных эффектов. Позднее

были получены данные, что у больных, которым выполняли травматичные сосудистые операции, использование нифедипина повышает периперационную летальность [46].

В соответствии с последними зарубежными рекомендациями, блокаторы кальциевых каналов не относятся к препаратам с доказанной эффективностью в снижении риска периперационных кардиальных осложнений. Их использование не показано у больных с сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка [1]. Целесообразность продолжения или начала их приема перед операцией может рассматриваться только у больных с высоким риском кардиальных осложнений и непереносимостью β -адреноблокаторов, а также при вазоспастической стенокардии [1].

Развернутые исследования по применению внутривенных форм блокаторов кальциевых каналов с целью профилактики периперационных кардиальных осложнений отсутствуют.

Нитраты. Нитраты, несомненно, относятся к препаратам, способным купировать острую ишемию миокарда. Однако легко реализуемое внутривенное назначение нитратов для профилактики кардиальных осложнений остается весьма спорной мерой. У больных с высоким риском кардиальных осложнений периперационная инфузия нитроглицерина не снижает частоту инфарктов миокарда и летальность [1]. Сообщения о том, что введение нитроглицерина может снижать частоту периперационных эпизодов ишемии миокарда, особенно у больных со стабильной стенокардией, в настоящее время считаются сомнительными [1, 2]. Вместе с тем нитраты вызывают снижение преднагрузки за счет вазодилатации, которая также является побочным эффектом многих анестезиологических препаратов. Синергизм эффектов нитратов и анестетиков может результативаться в стойких гемодинамических нарушениях, артериальной гипотензии и тахикардии, что способно вызвать или усугубить ишемию миокарда [1, 2].

Агонисты α_2 -адренорецепторов. Обсуждая возможность адьювантной фармакологической кардиопротекции с помощью агонистов α_2 -адренорецепторов, следует напомнить, что в настоящее время в России зарегистрированы два препарата этой группы, имеющие внутривенную форму: частичный агонист α_2 -адренорецепторов клофелин и селективный агонист декмедетомидин. Оба препарата могут вызывать кардиопротекторный эффект в результате центрального симпатолитического и системных гемодинамических эффектов

(урежение ЧСС, умеренное снижение АД и уменьшение напряжения миокарда), что благоприятно сказывается на кислородном балансе сердечной мышцы. Кроме того, при стенокардическом поражении коронарных артерий урежение ЧСС и специфическое влияние на тонус коронарных артерий способствуют перераспределению кровотока из эпикардальных в эндокардиальные слои миокарда, за счет чего сохраняется перфузия ишемизированных зон [47].

В результате систематического обзора было показано, что периоперационное назначение различных агонистов α_2 -адренорецепторов, в том числе клофелина и дексмететомидина, во время и после некардиальных оперативных вмешательств снижает летальность больных и периоперационную ишемию миокарда. После сосудистых операций также происходит уменьшение частоты периоперационных инфарктов миокарда [48]. В современных американских рекомендациях использование препаратов этой группы считают показанным только для периоперационного контроля артериальной гипертензии у больных с диагностированной ИБС или с одним и более фактором риска кардиальных осложнений [2]. Эта рекомендация совпадает с официально зарегистрированным в России показанием к внутривенному назначению клофелина при гипертонических кризах. Однако последнее многоцентровое исследование, охватившее 10 010 больных, показало, что клофелин не снижает риск инфаркта миокарда и летальность при некардиальных, в том числе сосудистых, операциях. Более того, назначение препарата было ассоциировано с выраженной артериальной гипотензией и обратимыми остановками сердца [49]. Поэтому в Европе назначение клофелина у больных, которым выполняют некардиальные оперативные вмешательства, стали считать не показанным [1].

Не так однозначно отрицательна ситуация с более современным селективным агонистом α_2 -адренорецепторов дексмететомидином. За рубежом применение этого препарата постоянно расширяется [50]. Недавно опубликованы результаты обширного когортного исследования, показавшего, что периоперационное назначение дексмететомидина кардиохирургическим больным уменьшает общую частоту послеоперационных осложнений и снижает госпитальную, 30-суточную и годовую летальность [51]. В отношении некардиальных операций эффективность дексмететомидина показана только при совместном анализе с другими препаратами этой группы [48].

Левосимендан. Левосимендан относится к новой группе лекарственных средств – кальциевым сенситизаторам, обладает выраженным инотропным и умеренным вазодилатирующим эффектом. В кардиологии и кардиохирургии накоплен большой положительный опыт применения левосимендана [52, 53].

У больных тяжелой хронической недостаточностью кровообращения, которым планируют некардиальные операции, описано использование этого лекарственного средства с целью профилактики периоперационных кардиальных осложнений [54, 55]. Обсуждают комплексный положительный эффект этого препарата в рассматриваемой клинической ситуации, подчеркивая прекоординирующие свойства, опосредуемые активацией АТФ-зависимых калиевых каналов [56].

У общехирургических больных с низкой фракцией изгнания левого желудочка предоперационная подготовка с помощью левосимендана сопровождается повышением сердечного индекса, снижением системного сосудистого сопротивления, улучшением эхокардиографических показателей и снижением уровня натрийуретического пептида В-типа [54, 55]. В настоящее время продолжается накопление клинических данных по назначению препарата в рассматриваемой клинической ситуации.

Фосфокреатин. Фосфокреатин используется в отечественной практике с 1980-х гг. Препарат относится к группе естественных метаболитов, так как эндогенный фосфокреатин является не только субстратом ресинтеза АТФ (креатинкиназная реакция), но и обеспечивает главный путь передачи внутриклеточной энергии (фосфокреатиновый путь) от митохондрий ко всем местам ее использования. Фосфокреатин играет роль макроэргического фосфата – субстрата креатинкиназной реакции, поддерживающей низкие концентрации АДФ и высокие концентрации АТФ в тех местах, где это необходимо [57]. Показано, что в условиях гипоксии или ишемии сокращение сердечной мышцы прекращается, когда полностью исчерпываются клеточные запасы фосфокреатина, но еще сохраняется около 90% АТФ [58]. Более того, после ишемии-реперфузии миокарда существует четкая связь между наличием фосфокреатина в перфузате, его внутриклеточным содержанием и сократимостью [59].

Важнейшим фармакологическим эффектом фосфокреатина является восстановление биоэнергетики, повышение внутриклеточных запасов АТФ и, соответственно, активизация мышечного

сокращения, в основе которого лежит расщепление АТФ миозином. Улучшение биоэнергетики клетки в условиях острой ишемии обеспечивает стабилизацию мембран за счет снижения активности фосфолипаз, которые разрушают фосфолипиды мембран, и восстановление барьерной функции сарколеммы [58, 60]. Доказано, что фосфокреатин проникает внутрь кардиомиоцита [59], однако его биоэнергетические эффекты могут реализовываться и без проникновения внутрь клетки. Экзогенный фосфокреатин способен с помощью сарколеммальной креатинкиназной реакции поддерживать пул АТФ около сарколеммы, восполняя энергию, необходимую для кальциевых каналов, работающих с затратами энергии. В результате в кардиомиоцитах поддерживается медленный входящий кальциевый ток, необходимый для сократительной функции [58, 59]. Дополнительный мембранопротекторный эффект фосфокреатина обеспечивается за счет цвиттер-ионного взаимодействия (цвиттер-ионы – это электронейтральные молекулы, имеющие части с отрицательными и с положительными зарядами) между заряженными центрами молекулы фосфокреатина и заряженными головками фосфолипидов мембран. В результате «закрываются» дефекты фосфолипидного слоя мембраны [60].

Наконец, после введения экзогенного фосфокреатина улучшается микроциркуляция за счет ингибирования АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов [59]. Кроме того, препарат, влияя на мембрану эритроцитов, повышает их пластичность и деформируемость [61]. Улучшение микроциркуляции закономерно облегчает доставку кислорода к миокарду, в том числе ишемизированному.

Прежде всего, фосфокреатин был апробирован в качестве компонента кардиопротекции в кардиохирургии. Было показано, что добавление фосфокреатина к холодо-фармакологической кардиopleгии обеспечивает сохранение уровней фосфокреатина и АТФ в миокарде и уменьшение выброса в кровь маркеров повреждения миокарда, повышает вероятность спонтанного восстановления синусового ритма, снижает частоту послеоперационных жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, уменьшает потребность в инотропной поддержке и способствует повышению чувствительности к кардиотоникам [60, 62, 63]. Комбинированное (внутривенная инфузия и в составе кардиopleгии) назначение фосфокреатина в периоперационный период реваскуляризации миокарда в условиях искусственного

кровообращения обеспечивало отчетливый кардиопротекторный эффект, увеличивало сердечный выброс через 1 сут после операции и более чем в три раза снижало частоту желудочковых аритмий [64]. В настоящее время продолжают применять фосфокреатин у кардиохирургических больных, в том числе со снижением сократительных резервов миокарда [65–67].

На этапе освоения клинической трансплантации сердца в 1990-х гг. была продемонстрирована эффективность фосфокреатина как компонента корректирующих мер у мультиорганных доноров со смертью мозга [68]. Было показано, что неэффективность метаболической коррекции, включавшей большие дозы фосфокреатина, может рассматриваться как критерий непригодности донорского сердца к трансплантации, а недостаточная эффективность повышает риск летальности и является предиктором потребности в посттрансплантационной инотропной поддержке [69].

При комплексном лечении острого инфаркта миокарда фосфокреатин обеспечивал уменьшение степени повреждения сердечной мышцы и предупреждение аритмий, в том числе желудочковых, улучшал систолическую функцию левого желудочка и уменьшал его дилатацию, снижал постинфарктное ремоделирование сердца, снижал риск тяжелой сердечной недостаточности [70–72]. Применение фосфокреатина при комплексном лечении хронической сердечной недостаточности сопровождается улучшением клинического состояния, снижением функционального класса недостаточности кровообращения, уменьшением нарушений ритма сердца и улучшением эхокардиографических показателей (увеличение регионарной фракции изгнания гипокинетичных отделов левого желудочка, повышение ударного объема и минутного объема сердца), повышением толерантности к физической нагрузке и снижением риска прогрессирования сердечной недостаточности [73, 74].

Опубликованы данные об эффективной кардиопротекции с помощью фосфокреатина при выполнении сосудистых операций у больных высокого риска. Авторы показали, что периоперационное назначение фосфокреатина обеспечивает увеличение сердечного выброса, снижение более чем в четыре раза частоты желудочковых нарушений ритма сердца и более высокую ФИЛЖ в послеоперационный период [75].

Недавно опубликованы результаты исследования, показавшего, что периоперационное назначение фосфокреатина онкологическим больным старшей возрастной группы с высоким риском

кардиальных осложнений существенно снижает частоту острой ишемии и делирия, укорачивает длительность пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии и общую длительность госпитализации [76].

Заключение

Таким образом, можно заключить, что задача снижения частоты кардиальных осложнений у больных, которым выполняют экстракардиальные операции имеет несомненную практическую актуальность. Наряду с совершенствованием методик прогнозирования этих осложнений целесообразно использование мер адьювантной фармакологической кардиопротекции, обеспечивающих реализацию риск-снижающей стратегии. Однако арсенал фармакологических агентов, которые могут быть использованы в периоперационный период, в достаточной степени ограничен. Далеко не все рассматриваемые в этом аспекте лекарственные средства могут широко назначаться больным высокого риска. Особенно осложняется ситуация, когда нет времени на длительную предоперационную подготовку, что затрудняет назначение эффективных пероральных препаратов. Поэтому поиск, апробация и внедрение в практику лекарственных средств, снижающих риск кардиальных осложнений в рассматриваемой клинической ситуации, является актуальной научно-практической задачей.

Литература

- Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Buitker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur. Heart J.* 2014. V. 35, № 35. P. 2383–2431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282. Epub 2014 Aug 1.
- Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F., Smith S.C. Jr., Jacobs A.K., Adams C.D., Anderson J.L., Antman E.M., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Faxon D.P., Fuster V., Halperin J.L., Hiratzka L.F., Hunt S.A., Lytle B.W., Nishimura R., Ornato J.P., Page R.L., Riegel B., Tarkington L.G., Yancy C.W. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for non-cardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. V. 50, № 17. P. e159–e241. PMID: 17950140.
- Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации, Всероссийское научное общество кардиологов. М., 2011. http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/rekomendacii_prognozirovanie_i_profilaktika_hirurgicheskikh_oslozhne.pdf
- Сумин Н.А., Сумин Д.А. Оценка и снижение риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях: есть ли различия между европейскими и американскими рекомендациями 2014 г.? // *Креативная кардиология.* 2015. № 1. С. 5–18.
- Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. *Психология здоровья населения в России.* Новосибирск: СО РАМН, 2002. 300 с.
- Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России: успехи, неудачи, перспективы // *Тер. арх.* 2004. Т. 76, № 6. С. 22–24. PMID 15332571.
- Сумин А.Н., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. *Кардиологические осложнения при некардиальных хирургических операциях.* Кемерово: Кузбассвузиздат, 2013. 175 с.
- Carroll K., Majeed A., Firth C., Gray J. Prevalence and management of coronary heart disease in primary care: population-based cross-sectional study using a disease register // *J. Public. Health. Med.* 2003. V. 25, № 1. P. 25–29. PMID 12669915.
- Добрушина О.Р., Корниенко А.Н., Шкловский Б.А., Царев М.И. Оценка риска кардиальных осложнений при обширных абдоминальных операциях у больных пожилого и старческого возраста // *Российский медицинский журнал.* 2012. № 1, с. 14–18.
- Корниенко А.Н., Добрушина О.Р., Зинина Е.П. Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций // *Общая реаниматология.* 2011. Т. 7, № 5. С. 57–66. DOI 10.15360/1813-9779-2011-5-57.
- Мороз В.В., Добрушина О.Р., Стрельникова Е.П., Корниенко А.Н., Зинина Е.П. Предикторы кардиальных осложнений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста // *Общая реаниматология.* 2011. Т. 7, № 5, С. 26–31. DOI 10.15360/1813-9779-2011-5.
- Городецкий В.М. Особенности анестезиологического подхода к гериатрическим пациентам // *Клиническая геронтология.* 1996. № 2. С. 44–47.

13. Медков В.М. *Демография*. М.: Инфра-М, 2003. 683 с.
14. Naughton C., Feneck R.O. The impact of age on 6-month survival in patients with cardiovascular risk factors undergoing elective non-cardiac surgery // *Int. J. Clin. Pract.* 2007.V. 61, № 5. P. 768–776. PMID 17493090.
15. Ferguson T.B., Hammill B.G., Peterson E.D., DeLong E.R., Grover F.L. A decade of change: Risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990–1999: A report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. V. 73, № 2. P. 480–489. PMID: 11845863.
16. Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M. et al. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1990. V. 323. P. 1781–1788.
17. POISE Study Group, Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S., Guyatt G., Leslie K., Villar J.C., Xavier D., Chrolavicius S., Greenspan L., Pogue J., Pais P., Liu L., Xu S., Mólaga G., Avezum A., Chan M., Montori V.M., Jacka M., Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2008. V. 371, № 9627. P. 1839–1847. DOI 10.1016/S0140-6736(08)60601-7. Epub 2008 May 12.
18. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., Thomas E.J., Polanczyk C.A., Cook E.F., Sugarbaker D.J., Donaldson M.C., Poss R., Ho K.K., Ludwig L.E., Pedan A., Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation.* 1999. V. 100, № 10. P. 1043–1049. PMID 10477528.
19. Abraham N., Lemech L., Sandroussi C. Sullivan D., May J. A prospective study of subclinical myocardial damage in endovascular versus open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms // *J. Vasc. Surg.* 2005.V. 41, № 3. P. 377–380. PMID 15838465.
20. Boersma E., Poldermans D., Bax J.J., Steyerberg E.W., Thomson I.R., Banga J.D., van De Ven L.L., van Urk H., Roelandt J.R. DECREASE Study Group (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography). Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy // *JAMA.* 2001. V. 285. P. 1865–1873. PMID 11308400.
21. Le Manach Y., Perel A., Coriat P., Godet G., Bertrand M., Riou B. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery // *Anesthesiology.* 2005. V. 102, № 5. P. 885–891. PMID 15851872.
22. Чарная М.А., Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г., Урюжников В.В. Маркеры повреждения миокарда в кардиологии и кардиохирургии. Часть 2 // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2010. № 4. С. 10–16.
23. Sun R.R., Lu L., Liu M., Cao Y., Li X.C., Liu H., Wang J., Zhang P.Y. Biomarkers and heart disease // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014. V. 18, № 19. P. 2927–2935. PMID 25339488.
24. Вихерт А.М., Чазов Е.И. Патогенез инфаркта миокарда // *Кардиология.* 1971. Т. 11, № 10. С. 26–41. PMID 4944890.
25. Mitter N., Grogan K., Nyhan D., Berkowitz D.E. *Pharmacology of Anesthetic Drugs. Kaplan's Cardiac Anesthesia: The Echo Era.* 6th Edition. Ed.: J.A. Kaplan, D.L. Reich, J.S. Savino. Saunders, 2011. P. 193–234.
26. Opie L.H. The multifarious spectrum of ischemic left ventricular dysfunction: relevance of new ischemic syndromes // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996. V. 28, № 12. P. 2403–2414. PMID 9004157.
27. Волкова И.И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2010. № 4. С. 96–98.
28. Ellis S.G., Hertzner N.R., Young J.R., Brenner S. Angiographic correlates of cardiac death and myocardial infarction complicating major nonthoracic vascular surgery // *Am. J. Cardiol.* 1996. V. 77, № 12. P. 1126–1128. PMID 8644673.
29. Cohen M.C., Aretz T.H. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction // *Cardiovasc. Pathol.* 1999. V. 8, № 3. P. 133–139. PMID 10722235.
30. Dawood M.M., Gutpa D.K., Southern J. Walia A, Atkinson JB, Eagle KA. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention // *Int. J. Cardiol.* 1996. V. 57, № 1. P. 37–44. PMID 8960941.
31. Шлычкова Т.П., Жданов В.С., Карпов Ю.А., Чумаченко П.В. Основные типы нестабильных атеросклеротических бляшек и их распространенность в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда // *Архив патологии.* 2005.Т. 67, № 3. С. 24–28. PMID 16075608.
32. Detsky A.S., Abrams H.B., McLaughlin J.R. Drucker D.J., Sasson Z., Johnston N., Scott J.G., Forbath N., Hilliard J.R. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery // *J. Gen. Intern. Med.* 1986. V. 1, № 4. P. 211–219. PMID 3772593.
33. Goldman L., Caldera D.L., Nussbaum S.R., Southwick F.S., Krogstad D., Murray B., Burke D.S., O'Malley T.A., Goroll A.H., Caplan C.H., Nolan J., Carabello B., Slater E.E. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures // *N. Engl. J. Med.* 1977. V. 297, № 16. P. 845–850. PMID 904659.
34. Van Diepen S., Bakal J.A., McAlister F.A., Ezekowitz J.A. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients // *Circulation.* 2011. V. 124, № 3. P. 289–296. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011130. Epub. 2011 Jun. 27. PMID 21709059.

35. Козлов И.А., Харламова И.Е., Кричевский Л.А. Пре-операционный уровень натрийуретических пептидов В-типа и результаты клинико-функционального обследования кардиохирургических больных // *Общая реаниматология*. 2009. Т. 5, № 3. С. 24–28. DOI <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-3-24>.
36. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое использование // *Общая реаниматология*. 2009. Т. 5, № 1. С. 89–97. DOI <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-89>.
37. Anjan V.Y., Loftus T.M., Burke M.A., Akhter N., Fonarow G.C., Gheorghide M., Shah S.J. Prevalence, Clinical Phenotype, and Outcomes Associated with Normal B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Am. J. Cardiol.* 2012. V. 110, № 6. P. 870–876. DOI 10.1016/j.amjcard.2012.05.014. Epub 2012 Jun 7.
38. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F. 2009 ACCF/AHA Focused Update on Perioperative Beta Blockade Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery // *Circulation*. 2009. V. 120, № 22. P. e169–e276. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192690. Epub 2009 Nov 2.
39. Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 335, № 23. P. 1713–1720. PMID 8929262.
40. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J., Thomson I.R., van de Ven L.L., Blankensteijn J.D., Baars H.F., Yo T.I., Trocino G., Vigna C., Roelandt J.R., van Urk H. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. // *N. Engl. J. Med.* 1999. V. 341, № 24. P. 1789–1794. PMID 10588963.
41. Wetterslev J., Juul A.B. Benefits and harms of perioperative beta-blockade. Best Pract. Res. // *Clin. Anaesthesiol.* 2006. V. 20, № 2. P. 285–302. PMID 16850778.
42. Beattie W.S., Wijesundera D.N., Karkouti K. McCluskey S., Tait G., Mitsakakis N., Hare G.M. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study // *Anesthesiology*. 2010. V. 112, № 1. P. 25–33. DOI 10.1097/ALN.0b013e3181c5dd81.
43. Feringa H.H., Vidakovic R., Karagiannis S.E., Dunkelgrun M., Elhendy A., Boersma E., van Sambeek M.R., Noordzij P.G., Bax J.J., Poldermans D. Impaired glucose regulation, elevated glycated haemoglobin and cardiac ischaemic events in vascular surgery patients // *Diabet Med.* 2008. V. 25, № 3. P. 314–319. DOI 10.1111/j.1464-5491.2007.02352.x. Epub. 2008 Jan. 14.
44. O'Neil-Callahan K., Katsimaglis G., Tepper M.R. Ryan J., Mosby C., Ioannidis J.P., Danias P.G. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. V. 45, № 3. P. 336–342. PMID 15680709.
45. Wijesundera D.N., Beattie W.S. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis // *Anesth. Analg.* 2003. V. 97, № 3. P. 634–641. PMID 12933374.
46. Kertai M.D., Westerhout C.M., Varga K.S., Acsady G., Gal J. Dihydropyridine calcium channel blockers and peri-operative mortality in aortic aneurysm surgery // *Br. J. Anaesthesia*. 2008. V. 101, № 4. P. 458–465. DOI 10.1093/bja/aen173. Epub 2008 Jun 12.
47. Roekaerts P.M., Prinzen F.W., De Lange S. Beneficial effects of dexmedetomidine on ischaemic myocardium of anaesthetized dogs // *Br. J. Anaesth.* 1996. V. 77, № 3. P. 427–429. PMID 8949826.
48. Wijesundera D.N., Bender J.S., Beattie W.S. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. V. 7, № 4. P. CD004126. DOI 10.1002/14651858.CD004126.pub2.
49. Devereaux P.J., Sessler D.I., Leslie K., Kurz A., Mrkobrada M., Alonso-Coello P. Villar J.C., Sigamani A., Biccari B.M., Meyhoff C.S., Parlow J.L., Guyatt G., Robinson A., Garg A.X., Rodseth R.N., Botto F., Lurati Buse G., Xavier D., Chan M.T., Tiboni M., Cook D., Kumar P.A., Forget P., Malaga G., Fleischmann E., Amir M., Eikelboom J., Mizera R., Torres D., Wang C.Y., Vanhelder T., Paniagua P., Berwanger O., Srinathan S., Graham M., Pasin L., Le Manach Y., Gao P., Pogue J., Whitlock R., Lamy A., Kearon C., Chow C., Pettit S., Chrolavicius S., Yusuf S. POISE-2 Investigators. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery // *N. Engl. J. Med.* 2014. V. 370, № 16. P. 1504–1513. DOI 10.1056/NEJMoa1401106. Epub. 2014 Mar 31.
50. Lin Y.Y., He B., Chen J., Wang Z.N. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? A meta-analysis // *Crit. Care*. 2012. V. 16, № 5. p. R169–R179. DOI 10.1186/cc11646.
51. Ji F., Li Z., Nguyen H., Young N., Shi P., Fleming N., Liu H. Perioperative Dexmedetomidine Improves Outcomes of Cardiac Surgery // *Circulation*. 2013. V. 127, № 15. P. 1576–1584. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000936. Epub. 2013. Mar. 19. PMID 23513068.
52. Orriach Guerrero J.L., Ramirez Fernandez A., Iglesias P., Galan M., Melero J.M., Florez A., Escalona J.J., Rodriguez M.J., Ramirez M., Rubio M., Cruz J. Preoperative levosimendan. A new way for organoprotection // *Curr. Pharm. Des.* 2014. V. 20, № 34. P. 5476–5483. PMID 24669969.

53. Toller W., Heringlake M., Guarracino F., Algotsson L., Alvarez J., Argyriadou H., Ben-Gal T., Černá V., Cholley B., Eremenko A., Guerrero-Oriach J.L., Järvelä K., Karanovic N., Kivikko M., Lahtinen P., Lomivorotov V., Mehta R.H., Мильč Л., Pollesello P., Rex S., Riha H., Rudiger A., Salmenperä M., Szudi L., Tritapepe L., Wyncoll D., Öwall A. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion // *Int. J. Cardiol.* 2015. V. 184. P. 323–336. DOI 10.1016/j.ijcard.2015.02.022. Epub 2015 Feb 24.
54. Katsaragakis S., Kapralou A., Markogiannakis H., Kofinas G., Theodoraki E.M., Larentzakis A., Menenakos E., Theodorou D. Preoperative levosimendan in heart failure patients undergoing noncardiac surgery // *Neth. J. Med.* 2008. V. 66, № 4. P. 154–159. PMID 18424862.
55. Ponschab M., Hochmair N., Ghazwinian N., Mueller T., Plöchl W. Levosimendan infusion improves haemodynamics in elderly heart failure patients undergoing urgent hip fracture repair // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2008. V. 25, № 8. P. 627–633. DOI 10.1017/S0265021508004080. Epub 2008. Apr 11.
56. Morelli A., Ertmer C., Pietropaoli P., Westphal M. Reducing the risk of major elective non-cardiac surgery: is there a role for levosimendan in the preoperative optimization of cardiac function? // *Curr. Drug. Targets.* 2009. V. 10, № 9. P. 863–871. PMID 19799540.
57. Сакс В.А. *Фосфокреатиновый путь внутриклеточного транспорта энергии: современное состояние исследований / Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение*; под ред. В.А. Сакса, Ю.Г. Бобкова, Е. Струмиа. М.: Наука, 2014. С. 9–16.
58. Сакс В.А., Джавадов С.А., Позин Е.П., Преображенский А.Н., Куприянов В.В., Лакомкин В.А., Шнейнштейн А.Я. *Биохимические основы защитного действия фосфокреатина на ишемический миокард / Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение*; под ред. В.А. Сакса, Ю.Г. Бобкова, Е. Струмиа. М.: Наука, 2014. С. 119–140.
59. Sharov V.G., Saks V.A., Kupriyanov V.V., Lakomkin V.L., Kapelko V.I., Steinschneider A.Ya., Javadov S.A. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. I. Morphologic and phosphorus 31-nuclear magnetic resonance studies // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987. V. 94, № 5. P. 749–761. PMID 3669703.
60. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives // *Adv. Ther.* 2012. V. 29, № 2. P. 99–123. DOI 10.1007/s12325-011-0091-4.
61. Пиацинза Дж., Струмиа Э., Лоренци Э., Боргоглио Р. *Влияние фосфокреатина на эритроциты / Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение*; под ред. В.А. Сакса, Ю.Г. Бобкова, Е. Струмиа. М.: Наука, 2014. С. 316–324.
62. Semenovskiy M.L., Shumakov V.I., Sharov V.G., Mogilevskiy G.M., Asmolovskiy A.V., Makhotina L.A., Saks V.A. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine: clinical, ultrastructural and biochemical evaluations // *J. Thor. Cardiovascular Surg.* 1987. V. 94, № 5. P. 762–769. PMID 3312824.
63. Семеновский М.Л., Честухин В.В., Ковалева Е.В., Козлов И.А., Навроцкая Ю.Д. *Различные аспекты применения фосфокреатина в кардиохирургии // Неотон – современное состояние исследования: Тез. межд. симпозиума, 26–27 ноября 1990 г. Л.: ВМА им. С.М. Кирова, 1990. С. 23–24.*
64. Cisowski M., Bochenek A., Kucewicz E., Wnuk-Wojnar A.M., Morawski W., Skalski J., Grzybek H. The use of exogenous creatine phosphate for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery. A clinical assessment // *J. Cardiovascular. Surg.* 1996. V. 37, № 6, suppl. 1. P. 75–80. PMID 10064355.
65. Бараев О.В., Зотов А.С., Ильин М.В., Смирнова В.П., Цыбин Н.В. Результаты применения экзогенного креатинфосфата при операциях аортокоронарного шунтирования с экстракорпоральным кровообращением у пациентов со сниженными резервами миокарда // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2012. Т. 7, № 4. С. 25–28.
66. Еременко А.А., Галанихина Е.А. Эффективность различных медикаментозных методов профилактики фибрилляции предсердий у больных после операций аортокоронарного шунтирования // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2014. № 3. С. 53–57.
67. Хапий Х.Х., Филипповская Ж.С., Хапий И.Х., Лопатин А.Ф. Оценка эффективности применения неотона в послеоперационном периоде // *Вестник интенсивной терапии.* 2011. № 4. С. 34–37.
68. Козлов И.А., Алферов А.В., Пиляева И.Е., Матвеев Ю.Г. *Анестезиологическое и реанимационное пособие при трансплантации жизненно важных органов / Трансплантология. Руководство*; под ред. В.И. Шумакова. М., Тула: Медицина, Репроник Лтд., 1995. С. 121–159.
69. Козлов И.А., Сазонцева И.Е. *Расстройства гомеостаза при смерти мозга и их влияние на адаптацию трансплантируемого сердца / Очерки по физиологическим проблемам трансплантологии и применения искусственных органов*; под ред. В.И. Шумакова. Тула: Репроник Лтд., 1998. С. 34–60.
70. Иосселиани Д.Г., Колединский А.Г., Кучкина Н.В. Ограничивает ли внутрикоронарное введение фосфокреатина реперфузионное повреждение миокарда при ангиопластике инфарктотетственной коронарной артерии в остром периоде инфаркта // *Интервенционная кардиология.* 2004. № 6. С. 11–16.
71. Перепеч Н.Б., Недошивин О.А., Нестерова И.В. Неотон и тромболитическая терапия при инфаркте миокарда // *Тер. архив.* 2001. Т. 73, № 9. С. 50–55. PMID 11642083.
72. Ruda M.Ya., Samarenko M.B., Afonskaya N.I., Saks V.A.

- Reduction of ventricular arrhythmias by phosphocreatine (Neoton) in patients with acute myocardial infarction // *Am. Heart J.* 1988. V. 116, № 2, pt. 1. P. 393–397. PMID 2456682.
73. Симаков А.А., Кулямина О.В., Галушков С.В., Слуцкер Н.В., Глубоков Д.Г., Габидуллова Д.А. Есть ли основания для назначения метаболической терапии больным с сердечной недостаточностью? // *Российские медицинские вести*. 2011. Т. 16, № 1. С. 80–85.
74. Grazoli I., Melzi G., Strumia E. Multicenter controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure // *Curr. Ther. Research*. 1992. V. 52, № 2. P. 271–280.
75. Mastroberto P., Chello M., Zofrea S., Bevacqua E., Marchese A.R. Cardioprotective Effects of Phosphocreatine in Vascular Surgery // *Vascular Surgery*. 1995. V. 29, № 4. P. 255–260. <http://intl-ves.sagepub.com>
76. Хмелевский Я.М., Дербугуев В.Н., Худяков П.А., Полуэктова М.В. *Применение фосфокреатина в качестве средства метаболической кардиотропной защиты в периоперационном периоде у больных старшей возрастной группы: тезисы XIV съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ*. Казань, 2014. С. 333.

Поступила в редакцию 10.05.2016 г.

Утверждена к печати 15.05.2016 г.

Козлов Игорь Александрович (✉) – д-р мед. наук, профессор, зав. научно-организационным отделом НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, профессор кафедры анестезиологии – реаниматологии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (г. Москва).

✉ Козлов Игорь Александрович, e-mail: iakozlov@mail.ru

УДК 616.12-089.197.4-06:616.127-005.4-039.71

DOI 10.20538/1682-0363-2016-3-102-119

For citation: Kozlov I.A. Prevention of complications caused by myocardial ischemia-reperfusion in noncardiac surgical procedures. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15(3): 102–119

Prevention of complications caused by myocardial ischemia-reperfusion in noncardiac surgical procedures

Kozlov I.A.

*V.A. Negovsky Research Institution of General Reanimatology, Moscow, Russian Federation
25/2 Petrovka St., Moscow, 107031*

*Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation
61/2 Chepkina St., Moscow, 129110*

ABSTRACT

In the next 20 years, the aging population will be a major factor affecting the characteristics of perioperative anesthesia tactics. Domestic researchers have reported that the incidence of cardiac complications after general surgical procedures in patients with middle and old age is 9.1%, and mortality in these complications reached 45.5%. Analyzed current data on myocardial ischemia-reperfusion, the etiopathogenesis of perioperative cardiac complications, recurrence of their development and the possible consequences. It is concluded that prevention and timely treatment of complications resulting from ischemia-reperfusion of the myocardium, with noncardiac surgical interventions is an important tactical (prevention of perioperative myocardial infarction, arrhythmias, cardiac death) and policy (prevention of cardiac remodeling and post-hospital disability of patients) anaesthesiological tasks. Research carried out in the Nrgovsky Research Institute of General Reanimatology showed that in the real practice Detsky index, Lee index and echocardiographic left ventricular ejection fraction did not provide high accuracy prediction of cardiac events. More informative proved preoperative determination of blood N-terminal part of the pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP). In assessing the predictive ability of NT-proBNP area under the ROC-curve achieved 0.86. NT-proBNP value 358 pg/ml and above provided 77% sensitivity and 85% specificity. The comparative assessment and recommendations on the use to reduce the risk of cardiac complications of β -blockers, statins, calcium channel blockers, nitrates, cloni-

dine, dexmedetomidine, levosimendan and phosphocreatine. Phosphocreatine, introduced in practice domestic cardiac surgery and transplantology more than 20 years ago, continues to be studied and used at the moment. Recently demonstrated that perioperative phosphocreatine usage appointment in older oncological patients with a high risk of cardiac complications reduces the incidence of acute ischemia and delirium, shortens the length of stay the intensive care unit and hospital stay. It was concluded that the reduction in the incidence of cardiac events has undoubted relevance with noncardiac operations.

Keywords: ischemia-reperfusion injury, post-operative cardiac complications, myocardial infarction, pharmacological cardioprotection, phosphocreatine.

References

- Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Böttker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Jung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur. Heart. J.* 2014. V. 35, № 35. P. 2383–2431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282. Epub 2014 Aug 1.
- Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F., Smith S.C. Jr., Jacobs A.K., Adams C.D., Anderson J.L., Antman E.M., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Faxon D.P., Fuster V., Halperin J.L., Hiratzka L.F., Hunt S.A., Lytle B.W., Nishimura R., Ornato J.P., Page R.L., Riegel B., Tarkington L.G., Yancy C.W. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. V. 50, № 17. P. e159–e241. PMID: 17950140.
- Prognozirovanie i profilaktika kardialnih oslojneniy vneserdechnih hirurgycheskikh vmeshatelstv. Nacionalnie rekomendacii. Vserossiyskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. Moskva, 2011. [Forecasting and prevention of extracardiac surgery cardiac complications. National guidelines. The All-Russian Scientific Society of Cardiology]. Moscow, 2011] http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/rekomendacii_prognozirovanie_i_profilaktika_hirurgicheskikh_oslozhne.pdf (in Russian).
- Sumin N.A., Cumin D.A. Otsenka i snizhenie riska kardialnih oslojneniy pri nekardialnih operacijah: est li razlichija mejdu evropeiskimi i amerikanskimi rekomendacijami 2014 g.? [Assessing and reducing of the cardiac complications risk in noncardiac operations: are there differences between European and US guidelines of 2014 ?]. *Kreativnaja kardiologija*, 2015, № 1, pp. 5–18 (in Russian).
- Gafarov V.V., Pak V.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V. *Psibologija zdorovija naselenia v Rossii*. [Psychology of Russia population health]. Novosibirsk, SO RAMN Publ., 2002, 360 pp. (in Russian).
- Oganov R.G. *Profilaktika serdechno-sosudistih zabolevanij v Rossii: uspebi, neudachi, perspektivi* [Prevention of cardiovascular diseases in Russia: successes, failures, prospects]. Ter. arh. – Ter Arkh., 2004, vol. 76, № 6, pp. 22–24. PMID 15332571 (in Russian).
- Sumin A.N., Barbabash O.L., Barbabash L.S. *Kardiologicheskie oslojnenija pri nekardialnih hirurgicheskikh operacijah* [Cardiac complications in noncardiac surgery]. Kemerovo: Kuzbassvuzizdat Publ., 2013, 175 pp. (in Russian).
- Carroll K., Majeed A., Firth C., Gray J. Prevalence and management of coronary heart disease in primary care: population-based cross-sectional study using a disease register // *J. Public. Health. Med.* 2003. V. 25, № 1. P. 25–29. PMID 12669915.
- Dobrushina O.R., Korniyenko A.N., Shklovsky B.L., Tsarev M.I. Ocenka riska kardialnih oslojnenij pri obshirnih abdominalnih operacijah u bolnih pojilogo i starcheskogo vozrasta [Assessment of cardiac risk during extensive abdominal surgery in elderly and senile patients]. *Rossijskij medicinskiy jurnal*, 2012, № 1, pp. 14–18 (in Russian).
- Korniyenko A.N., Dobrushina O.R., Zinina E.P. Profilaktika kardialnih oslojnenij vneserdechnih operacij [Differentiated Prevention of Cardiac Complications of Extracardiac Surgery]. *Obshhaja reanimatologija – General Reanimatology*, 2011, vol. 7, № 5, pp. 57–66. DOI 10.15360/1813-9779-2011-5-57 (in Russian).
- Moroz V.V., Dobrushina O.R., Strelnikova E.P., Korniyenko A.N., Zinina E.P. Prediktory kardialnih oslojnenij operacij na organah brushnoj polosti i malogo taza u bolnih pojilogo i starcheskogo vozrasta [Predictors of Cardiac Complications of Abdominal and Small Pelvic Surgery in Elderly and Senile Patients]. *Obshhaja reanimatologija –*

- General Reanimatology*, 2011, vol. 7, № 5, pp. 26–31. DOI 10.15360/1813-9779-2011-5 (in Russian).
12. Gorodetskii V.M. Osobennosti anesteziologicheskogo podhoda k geriatricheskim pacientam. Klinicheskay kardiologiya [Anesthesiological approach features to geriatric patients]. *Klinicheskaja gerontologija*, 1996, № 2, pp. 44–47 (in Russian).
 13. Medkov V.M. *Demografija [Demographics]*. Moskva: In-fra-M Publ., 2003, 683 pp. (in Russian).
 14. Naughton C., Feneck R.O. The impact of age on 6-month survival in patients with cardiovascular risk factors undergoing elective non-cardiac surgery // *Int. J. Clin. Pract.* 2007.V. 61, № 5. P. 768–776. PMID 17493090.
 15. Ferguson T.B., Hammill B.G., Peterson E.D., DeLong E.R., Grover F.L. A decade of change: Risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990–1999: A report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. V. 73, № 2. P. 480–489. PMID 11845863.
 16. Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M. et al. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1990. V. 323. P. 1781–1788.
 17. POISE Study Group, Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S., Guyatt G., Leslie K., Villar J.C., Xavier D., Chrolavicius S., Greenspan L., Pogue J., Pais P., Liu L., Xu S., Mólaga G., Avezum A., Chan M., Montori V.M., Jacka M., Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2008. V. 371, № 9627. P. 1839–1847. DOI 10.1016/S0140-6736(08)60601-7. Epub 2008 May 12.
 18. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., Thomas E.J., Polanczyk C.A., Cook E.F., Sugarbaker D.J., Donaldson M.C., Poss R., Ho K.K., Ludwig L.E., Pedan A., Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation.* 1999. V. 100, № 10. P. 1043–1049. PMID 10477528.
 19. Abraham N., Lemech L., Sandroussi C. Sullivan D., May J. A prospective study of subclinical myocardial damage in endovascular versus open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms // *J. Vasc. Surg.* 2005.V. 41, № 3. P. 377–380. PMID 15838465.
 20. Boersma E., Poldermans D., Bax J.J., Steyerberg E.W., Thomson I.R., Banga J.D., van De Ven L.L., van Urk H., Roelandt J.R. DECREASE Study Group (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography). Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy // *JAMA.* 2001. V. 285. P. 1865–1873. PMID 11308400.
 21. Le Manach Y., Perel A., Coriat P., Godet G., Bertrand M., Riou B. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery // *Anesthesiology.* 2005. V. 102, № 5. P. 885–891. PMID 15851872.
 22. Charnaya M.A., Dement'eva I.I., Morozov Yu.A. Gladishcheva V.G., Uryuzhnikov V.V. Markeri povrejdjenja miokarda v kardiologii i kardiokirurgii (chast 2) [Markers of myocardial injury in cardiology and cardiac surgery (part 2)]. *Kardiologija i serdecbno-sosudistaja hirurgija*, 2010, № 4, pp. 10–16 (in Russian).
 23. Sun R.R., Lu L., Liu M., Cao Y., Li X.C., Liu H., Wang J., Zhang P.Y. Biomarkers and heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 2014, vol. 18, № 19, p. 2927–2935. PMID 25339488.
 24. Vikhert A.M., Chazov E.I. Patogenez infarkta miokarda [Pathogenesis of myocardial infarct]. *Kardiologija – Kardiologija*, 1971, vol. 11, № 10, pp. 26–41. PMID 4944890 (in Russian).
 25. Mitter N., Grogan K., Nyhan D., Berkowitz D.E. *Pharmacology of Anesthetic Drugs. Kaplan's Cardiac Anesthesia: The Echo Era.* 6th Edition. Ed.: J.A. Kaplan, D.L. Reich, J.S. Savino. Saunders, 2011, p. 193–234.
 26. Opie L.H. The multifarious spectrum of ischemic left ventricular dysfunction: relevance of new ischemic syndromes // *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1996, vol. 28, № 12, p. 2403–2414. PMID 9004157.
 27. Volkova I.I. Remodelirovanie serdtsa i sosudov pri ishemičeskoj bjesni serdtsa [Remodeling of the heart and blood vessels in ischemic heart disease]. *Pathology of the circulation and cardiac surgery*, 2010, № 4, pp. 96–98 (in Russian).
 28. S.G., Hertzner N.R., Young J.R., Brenner S. Angiographic correlates of cardiac death and myocardial infarction complicating major nonthoracic vascular surgery // *Am. J. Cardiol.* 1996. V. 77, № 12. P. 1126–1128. PMID 8644673.
 29. Cohen M.C., Aretz T.H. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction // *Cardiovasc. Pathol.* 1999. V. 8, № 3. P. 133–139. PMID 10722235.
 30. Dawood M.M., Gutpa D.K., Southern J. Walia A, Atkinson JB, Eagle KA. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention // *Int. J. Cardiol.* 1996. V. 57, № 1. P. 37–44. PMID 8960941.
 31. Shlychkova T.P., Zhdanov V.S., Karpov Iu.A., Chumachenko P.V. Osnovnie tipi nestabilnih ateriskleroticheskikh bliashek i ih rasprostranennost v koronarnih arteriih pri ostrom infarkte miokarda [Major types of unstable atherosclerotic plaques and their distribution in coronary arteries in acute myocardial infarction]. *Arb Patol. – Arkh Patol.*, 2005, vol. 67, № 3, pp. 24–28. PMID 16075608 (in Russian).
 32. Detsky A.S., Abrams H.B., McLaughlin J.R. Drucker DJ, Sasson Z, Johnston N, Scott JG, Forbath N, Hilliard JR. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery // *J. Gen. Intern. Med.* 1986. V. 1, № 4. P. 211–219. PMID 3772593.

33. Goldman L., Caldera D.L., Nussbaum S.R., Southwick F.S., Krogstad D., Murray B., Burke D.S., O'Malley T.A., Goroll A.H., Caplan C.H., Nolan J., Carabello B., Slater E.E. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures // *N. Engl. J. Med.* 1977. V. 297, № 16. P. 845–850. PMID 904659.
34. Van Diepen S., Bakal J.A., McAlister F.A., Ezekowitz J.A. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients // *Circulation*. 2011. V. 124, № 3. P. 289–296. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011130. Epub. 2011 Jun. 27. PMID 21709059.
35. Kozlov I.A., Kharlamova I.Ye., Krichevsky L.A. Preoperacionnij uroven natiureticheskikh peptidov B-tipa I rezultati kliniko-funkcionalnogo odsledovaniya kardiohirurgicheskikh bolnih [The preoperative level of B-type natriuretic peptides and the results of clinical and functional studies of cardiosurgical patients]. *Obsbaja reanimatologija – General Reanimatologija*, 2009, vol. 5, № 3, pp. 24–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-3-24> (in Russian).
36. Kozlov I.A., Kharlamova I.Ye. Natriureticheskie peptidi: biohimia, fiziologija, klinicheskoe ispolzovanie [Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, clinical implication]. *Obsbaja reanimatologija – General Reanimatologija*, 2009, vol. 5, № 1, p. 89–97. DOI <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-89> (in Russian).
37. Anjan V.Y., Loftus T.M., Burke M.A., Akhter N., Fonarow G.C., Gheorghiane M., Shah S.J. Prevalence, Clinical Phenotype, and Outcomes Associated with Normal B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Am. J. Cardiol.* 2012. V. 110, № 6. P. 870–876. DOI 10.1016/j.amjcard.2012.05.014. Epub 2012 Jun 7.
38. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F. 2009 ACCF/AHA Focused Update on Perioperative Beta Blockade Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery // *Circulation*. 2009. V. 120, № 22. P. e169–e276. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192690. Epub 2009 Nov 2.
39. Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 335, № 23. P. 1713–1720. PMID 8929262.
40. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J., Thomson I.R., van de Ven L.L., Blankensteijn J.D., Baars H.F., Yo T.I., Trocino G., Vigna C., Roelandt J.R., van Urk H. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. // *N. Engl. J. Med.* 1999. V. 341, № 24. P. 1789–1794. PMID 10588963.
41. Wetterslev J, Juul AB. Benefits and harms of perioperative beta-blockade. Best Pract. Res. // *Clin. Anaesthesiol.* 2006. V. 20, № 2. P. 285–302. PMID 16850778.
42. Beattie W.S., Wijeyesundera D.N., Karkouti K., McCluskey S., Tait G., Mitsakakis N., Hare G.M. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study // *Anesthesiology*. 2010. V. 112, № 1. P. 25–33. DOI 10.1097/ALN.0b013e3181c5dd81.
43. Feringa H.H., Vidakovic R., Karagiannis S.E., Dunkelgrun M., Elhendy A., Boersma E., van Sambeek M.R., Noordzij P.G., Bax J.J., Poldermans D. Impaired glucose regulation, elevated glycated haemoglobin and cardiac ischaemic events in vascular surgery patients // *Diabet Med.* 2008. V. 25, № 3. P. 314–319. DOI 10.1111/j.1464-5491.2007.02352.x. Epub. 2008 Jan. 14.
44. O'Neil-Callahan K., Katsimaglis G., Tepper M.R., Ryan J., Mosby C., Ioannidis J.P., Danias P.G. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. V. 45, № 3. P. 336–342. PMID 15680709.
45. Wijeyesundera D.N., Beattie W.S. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis // *Anesth. Analg.* 2003. V. 97, № 3. P. 634–641. PMID 12933374.
46. Kertai M.D., Westerhout C.M., Varga K.S., Acsady G., Gal J. Dihydropyridine calcium channel blockers and peri-operative mortality in aortic aneurysm surgery // *Br. J. Anaesthesia*. 2008. V. 101, № 4. P. 458–465. DOI 10.1093/bja/aen173. Epub 2008 Jun 12.
47. Roekaerts P.M., Prinzen F.W., De Lange S. Beneficial effects of dexmedetomidine on ischaemic myocardium of anaesthetized dogs // *Br. J. Anaesth.* 1996. V. 77, № 3. P. 427–429. PMID 8949826.
48. Wijeyesundera D.N., Bender J.S., Beattie W.S. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. V. 7, № 4. P. CD004126. DOI 10.1002/14651858.CD004126.pub2.
49. Devereaux P.J., Sessler D.I., Leslie K., Kurz A., Mrkobrada M., Alonso-Coello P., Villar J.C., Sigamani A., Biccari B.M., Meyhoff C.S., Parlow J.L., Guyatt G., Robinson A., Garg A.X., Rodseth R.N., Botto F., Lurati Buse G., Xavier D., Chan M.T., Tiboni M., Cook D., Kumar P.A., Forget P., Malaga G., Fleischmann E., Amir M., Eikelboom J., Mizera R., Torres D., Wang C.Y., Vanhelder T., Paniagua P., Berwanger O., Srinathan S., Graham M., Pasin L., Le Manach Y., Gao P., Pogue J., Whitlock R., Lamy A., Kearon C., Chow C., Pettit S., Chrolavicius S., Yusuf S.; POISE-2 Investigators. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery // *N. Engl. J.*

- Med.* 2014. V. 370, № 16. P. 1504–1513. doi: 10.1056/NEJMoa1401106. Epub. 2014 Mar 31.
50. Lin Y.Y., He B., Chen J., Wang Z.N. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? A meta-analysis // *Crit. Care.* 2012. V. 16, № 5. p. R169–R179. doi: 10.1186/cc11646.
 51. Ji F., Li Z., Nguyen H., Young N., Shi P., Fleming N., Liu H. Perioperative Dexmedetomidine Improves Outcomes of Cardiac Surgery // *Circulation.* 2013. V. 127, № 15. P. 1576–1584. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000936. Epub. 2013. Mar. 19. PMID: 23513068
 52. Orriach Guerrero J.L., Ramirez Fernandez A., Iglesias P., Galan M., Melero J.M., Florez A., Escalona J.J., Rodriguez M.J., Ramirez M., Rubio M., Cruz J. Preoperative levosimendan. A new way for organoprotection // *Curr. Pharm. Des.* 2014. V. 20, № 34. P. 5476–5483. PMID: 24669969
 53. Toller W., Heringlake M., Guarracino F., Algotsson L., Alvarez J., Argiriadou H., Ben-Gal T., Černá V., Cholley B., Eremenko A., Guerrero-Orriach J.L., Järvelä K., Karanovic N., Kivikko M., Lahtinen P., Lomivorotov V., Mehta R.H., Мульч Л., Pollesello P., Rex S., Riha H., Rudiger A., Salmenperä M., Szudi L., Tritapepe L., Wyncoll D., Цwall A. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion // *Int. J. Cardiol.* 2015. V. 184. P. 323–336. DOI 10.1016/j.ijcard.2015.02.022. Epub 2015 Feb 24.
 54. Katsaragakis S., Kapralou A., Markogiannakis H., Kofinas G., Theodoraki E.M., Larentzakis A., Menenakos E., Theodorou D. Preoperative levosimendan in heart failure patients undergoing noncardiac surgery // *Neth. J. Med.* 2008. V. 66, № 4. P. 154–159. PMID: 18424862
 55. Ponschab M., Hochmair N., Ghazwinian N., Mueller T., Plüchl W. Levosimendan infusion improves haemodynamics in elderly heart failure patients undergoing urgent hip fracture repair // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2008. V. 25, № 8. P. 627–633. doi: 10.1017/S0265021508004080. Epub. 2008. Apr 11.
 56. Morelli A., Ertmer C., Pietropaoli P., Westphal M. Reducing the risk of major elective non-cardiac surgery: is there a role for levosimendan in the preoperative optimization of cardiac function? // *Curr. Drug. Targets.* 2009. V. 10, № 9. P. 863–871. PMID: 19799540
 57. Saks V.A. *Phosphocreatine pathway for intracellular energy transport: current state of study / Creatine Phosphate: biochemistry, pharmacology and clinical efficiency*; Saks V.A., Bobcov Y.G., Strumia E. (eds.). Moscow: Nauka Publ., 2014, pp. 9–16 (in Russian).
 58. Saks V.A., Javadov S.A., Pozin E., Preobrazhensky A.N., Kupriyanov V.V., Lakomkin V.L., Steinschneider A.Ya. *Biochemical basis of the protective action of phosphocreatine on the ischemic myocardium / Creatine Phosphate: biochemistry, pharmacology and clinical efficiency*; Saks V.A., Bobcov Y.G., Strumia E. (eds.). Moscow: Nauka Publ., 2014, pp. 119–140 (in Russian).
 59. Sharov V.G., Saks V.A., Kupriyanov V.V., Lakomkin V.L., Kapelko V.I., Steinschneider A.Ya., Javadov S.A. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. I. Morphologic and phosphorus 31-nuclear magnetic resonance studies // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1987. V. 94, № 5. P. 749–761. PMID: 3669703
 60. Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives // *Adv. Ther.* 2012. V. 29, № 2. P. 99–123. doi: 10.1007/s12325-011-0091-4.
 61. Piacenza G., Strumia E., Lorenzi E., Borggroglio R. *Creatine phosphate effects on red blood cells / Creatine Phosphate: biochemistry, pharmacology and clinical efficiency*; Saks V.A., Bobcov Y.G., Strumia E. (eds.). Moscow: Nauka Publ., 2014, pp. 316–324.
 62. Semenovskiy M.L., Shumakov V.I., Sharov V.G., Mogilevsky G.M., Asmolovskiy A.V., Makhotina L.A., Saks V.A. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine: clinical, ultrastructural and biochemical evaluations // *J. Thor. Cardiovascular Surg.*, 1987, vol. 94, № 5, p. 762–769. PMID: 3312824
 63. Semyonovskii M.L., Chestuhin V.V., Kovalyova E.V., Kozlov I.A., Navrotskaya Yu.D. [Various aspects of phosphocreatine application in cardiac surgery]. / *Neoton – sovremennoe sostoianie issledovaniya* [Neoton – the current state of research]: Materiali mejdunarodnogo simpoziuma [Proc. Int. Symposium], 26–27 November 1990. Leningrad: Kirov Military-medical Academy Publ., 1990, p. 23–24 (in Russian).
 64. Cisowski M., Bochenek A., Kucewicz E., Wnuk-Wojnar A.M., Morawski W., Skalski J., Grzybek H. The use of exogenous creatine phosphate for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery. A clinical assessment // *J. Cardiovascular. Surg.*, 1996. V. 37, № 6, suppl. 1. P. 75–80. PMID: 10064355
 65. Barayev O.V., Zotov A.S., Ilyin M.V., Smirnov V.P., Tsybin N.V. Rezultati primeneniya ekzogenogo kreatinofosfata pri operacijah aortokoronarnogo shuntirovaniya s ekstrakorporalnim krovoobrasheniem u pacientov so snijennimi rezervami miokarda [The results of the exogenous creatine phosphate application in coronary artery bypass surgery with extracorporeal circulation in patients with reduced myocardial reserve]. *Vestnik Natsionalnogo mediko-birurgicheskogo Tsentra imeni N.I.Pirogova*, 2012, vol. 7, № 4, pp. 25–28 (in Russian).
 66. Eremenko A.A., Galanichina E.A. Effektivnost razlichnih medikamentoznih metodov profilaktiki fibrillatsii predserdii u bolnih posle operacij aortokoronarnogo shuntirovaniya [The effectiveness of different medical methods for the prevention of atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass surgery]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaja birurgia*, 2014, № 3, pp. 53–57 (in Russian).
 67. Hapii H.H., Filippovskaya J.S., Hapii I.H., Lopatin A.F. Otsenka effektivnosti primeneniya neotona v posleoperatsionnom periode [Evaluating the effectiveness of neoton

- in the postoperative period]. *Vestnik intensivnoi terapii*, 2011, № 3, pp. 34–37 (in Russian).
68. Kozlov I.A., Alferov A.V., Pilyaeva I.E., Matveev Yu.G. *Anesteziologicheskoe i reanimatsionnoe posobie pri transplantacii jiznenno vajnih organov [Anaesthesia and intensive care in the vital organs transplantation]. / Transplantologia. Rukovodstvo [Transplantation. Manual]; Shumakov V.I. (eds.). Moscow, Tula: Meditsina Publ., Repronik Ltd., 1995, pp. 121–159 (in Russian).*
 69. Kozlov I.A., Sazontseva I.E. Rasstoistva homeostaza pri smerti mozga i ih vlianie na adaptatsiju transplantiruemogo serdtsa [Homeostatic Disorders in brain death and their impact on the adaptation of the transplanted heart]. / *Očerki po fiziologicheskim problemam transplantologii i primenenija iskusstvennih organov [Essays on the physiological problems of transplantation and the use of artificial organs]; Shumakov V. I. (eds.). Tula: Repronik Ltd., 1998, pp. 34–60 (in Russian).*
 70. Iosseliani D.G., Koledinsky A.G., Kuchkina N.V. Ograničivaet li vnutrikoronarnoe vvedenie fosfokreatina reperfuzionnoe povreždenie miokarda pri angioplastike infarktotvetstvennoi koronarnoi arterii v ostrom periode infarkta [Restricts whether intracoronary phosphocreatine reperfusion injury of myocardium during angioplasty of the infarct related coronary artery in acute myocardial infarction]. *Intervencionnaja kardiologija*, 2004, № 6, pp. 11–16 (in Russian).
 71. Perepech N.B., Nedoshivin A.O., Nesterova I.V. Neoton i tromboliticheskaya terapija pri infarkte miokarda [Neoton and thrombolytic therapy of myocardial infarction]. *Ter Arkh.*, 2001, vol. 73, № 9, pp. 50–55. PMID:11642083 (in Russian).
 72. Ruda M.Ya., Samarenko M.B., Afonskaya N.I., Saks V.A. Reduction of ventricular arrhythmias by phosphocreatine (Neoton) in patients with acute myocardial infarction // *Am. Heart J.* 1988. V. 116, № 2, pt. 1. P. 393–397. PMID: 2456682
 73. Simakov A.A., Kulyamina O.V., Galushkov S.V., Sloutsker N.V., Glubokov D.G., DA Gabidullova D.A. Est li osnovania dla naznachenia metabolicheskoi terapii bolnim c serdecynoi nedostatočnostju? [Is there any reason for the appointment of metabolic therapy in patients with heart failure?]. *Rocciiskie meditsinskie vedomosti*, 2011, vol. 16, № 1, pp. 80–85 (in Russian).
 74. Grazoli I., Melzi G., Strumia E. Multicenter controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure // *Curr. Ther. Research*, 1992, vol. 52, № 2, p. 271–280.
 75. Mastroroberto P., Chello M., Zofrea S., Bevacqua E., Marchese A.R.. Cardioprotective Effects of Phosphocreatine in Vascular Surgery // *Vascular Surgery*, 1995, vol. 29, № 4, p. 255–260. <http://intl-ves.sagepub.com>
 76. Chmelevskii J.M., Derbugov V.N., Khudyakov P.A., Poluektova M.V. Primenenie fosfokreatina v kachestve sredstva metabolicheskoi kardiotropnoi zashiti v perioperatsionnom periode u bolnih starshei vozrastnoi gruppi [The use of phosphocreatine as a means of metabolic cardiotropic protection in the perioperative period in patients of old age group]. *Sbornik Tezisi XIV siezda Federatsii anesteziologov i reanimatologov Rossiiskoi Federatsii [Abstracts of XIV Congress of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologist of the Russian Federation]*. Kazan, 2014, p. 333 (in Russian).

Kozlov I.A. (✉), MD, prof., V.A. Negovsky Research Institution of General Reanimatology, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

✉ Козлов Игорь Александрович, e-mail: iakozlov@mail.ru