

**Периоперационное повреждение миокарда  
и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор).  
Часть 2. Снижение риска периоперационных кардиальных  
осложнений с помощью фармакологических мер  
и оптимизации анестезиолого-реаниматологического обеспечения**

И. А. Козлов, А. М. Овезов, Э. Л. Петровская

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

**Perioperative Myocardial Damage and Heart Failure in Noncardiac Surgery.  
Part 2. Reduction of the Risk of Perioperative Cardiac Complications  
by Pharmacological Measures and Optimization  
of Anesthetic and Critical Care Support (Review)**

Igor A. Kozlov, Alexey M. Ovezov, Eleanor L. Petrovskaya

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute  
61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

Во второй части обзора литературы предоставили и проанализировали современные данные о методах адъювантной фармакологической кардиопротекции и возможностях оптимизации методов анестезиологического обеспечения и периоперационного мониторинга у больных высоким кардиальным риском. Проанализировали изменения, внесенные в международные рекомендации за последние 2–3 года на основе доказательных исследований и мета-анализов. Проанализировали механизмы кардиопротекции и сведения об ее реализации в реальной клинической практике. Показали, что далеко не все рассматриваемые лекарственные средства могут широко использоваться с профилактической целью. Предоставили современные доказательные рекомендации по оптимизации анестезиологического обеспечения и периоперационного мониторинга. Сделали вывод, что практическая реализация комплексной стратегии, направленной на снижение риска кардиальных осложнений может обеспечить снижение как частоты тяжелых кардиальных осложнений, так и обусловленной ими летальности.

**Ключевые слова:** *периоперационные кардиальные осложнения; некардиальные операции; фармакологическая кардиопротекция; механизмы кардиопротекции; профилактика ишемии миокарда; анестетическое прекондиционирование*

The second part of the overview presents and analyzes the current data on the methods of adjuvant pharmacological cardioprotection and possibilities of optimizing the anesthetic support and perioperative monitoring in high cardiac risk patients. Amendments made in international guidelines for the last 2–3 years on the basis of conclusive studies and meta-analyses have been examined. Cardioprotection mechanisms and information about its implementation in real clinical practice have been analysed. It has been shown that by no means all drugs under discussion can be widely used for prophylactic purposes. Contemporary evidence-based recommendations concerning the optimization of anesthetic support and perioperative monitoring are given. A conclusion has been made that practical implementation of a comprehensive strategy aimed at reduction of the risk of cardiac complications might ensure decrease of both the incidence of severe cardiac complications and mortality due to them.

**Keywords:** *perioperative cardiac complications; non-cardiac surgeries; pharmacological cardioprotection; cardioprotection mechanisms; myocardial ischemia prophylaxis; anesthetic preconditioning*

DOI:10.15360/1813-9779-2019-3-83-101

**Адресс для корреспонденции:**

Игорь Александрович Козлов  
E-mail: iakozlov@mail.ru

**Correspondence to:**

Igor A. Kozlov  
E-mail: iakozlov@mail.ru

## Введение

Профилактика периоперационного миокардиального повреждения при некардиохирургических операциях (МПНО) является одной из актуальных проблем современной медицины [1–5]. Периоперационные кардиальные осложнения (ПОКО) в виде МПНО и/или сердечной недостаточности (СН) являются ведущей причиной летальных исходов у больных с высоким кардиальным риском, оперируемых по самым различным показаниям [2, 3, 6, 7].

За рубежом и в нашей стране опубликованы детальные рекомендации по оптимальной диагностически-лечебной тактике, направленной на снижение риска ПОКО [8–16]. Вместе с тем, идет процесс постоянного обновления доказательных рекомендаций на основе новейших рандомизированных исследований и мета-анализов. За последние 2–3 года в рекомендации внесен ряд важных изменений и дополнений, свидетельствующих, что далеко не все рассматриваемые лекарственные средства могут широко использоваться в профилактической цели.

Вторая часть обзора литературы посвящена профилактике ПОКО (МПНО и/или СН) за счет использования мер адьювантной фармакологической кардиопротекции и оптимизации анестезиолого-реаниматологического обеспечения больных с высоким кардиальным риском.

## Фармакотерапия как мера профилактики кардиальных осложнений

У больных с высоким риском ПОКО необходимо использовать весь арсенал эффективных мер по периоперационной защите миокарда, входящих в риск-снижающую стратегию [9]. Фармакологические меры по периоперационной защите миокарда у больных высокого риска можно разделить на две группы. Первая — различные пероральные препараты, которые больной получает или должен получать в связи с основным заболеванием. Применительно к ишемической болезни сердца (ИБС) это, прежде всего, антиангинальные, гипотензивные средства,  $\beta$ -адреноблокаторы, антиагреганты, статины и др. Больные хронической СН (ХСН), как правило, получают диуретики, гипотензивные препараты из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРАII), антиаритмические препараты, иногда сердечные гликозиды, а в самое последнее время одним из препаратов первого ряда считают комбинированный препарат, состоящий из АРАII валсартана

## Introduction

Prophylaxis of perioperative myocardial damage during noncardiac operations (NOMD) is a challenging issue of contemporary medicine [1–5]. Perioperative cardiac complications (POCC) such as NOMD and/or heart failure (HF) is a leading cause of lethal outcomes in high cardiac risk patients undergoing surgeries for various indications [2, 3, 6, 7].

In this country and abroad, detailed guidelines on optimal diagnostic and treatment policy aimed at reduction of the risk of POCC have been published [8–16]. At the same time, evidence-based guidelines are continuously updated in line with latest randomized studies and meta-analyses. For the last 2–3 years, a number of important amendments and addenda have been added to guidelines, which evidence that by no means all drugs under discussion can be widely used for the purpose of prophylaxis.

The second part of the overview is dedicated to prophylaxis of POCC (NOMD and/or HF) by means of adjuvant pharmacological cardioprotection and optimization of anesthetic and critical care support of high cardiac risk patients.

## Pharmacotherapy as an Approach to Cardiac Complication Prophylaxis

In high POCC risk patients, it is necessary to use the full range of effective measures aimed at perioperative myocardial protection, which are included in the risk-reducing strategy [9]. The pharmacological measures aimed at perioperative myocardial protection in high-risk patients can be divided into two groups. The first group includes various oral drugs that a patient receives or should receive in connection with the main disease. In the context of ischemic heart disease (IHD), these are, first of all, antianginal drugs,  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents, antiaggregants, statins, antihypertensive agents, etc. Patients suffering from chronic HF (CHF) receive, as a rule, diuretics, antihypertensive drugs from the group of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II receptor antagonists (AIIRA), antiarrhythmic drugs, sometimes cardiac glycosides, and most recently, the combined drug consisting of AIIRA valsartan and inhibitor of neprilysin, the enzyme cleaving B-natriuretic peptide (BNP), — sacubitril — is regarded as one of the first-line drugs [17, 18].

The second group are drugs that can be used for the purpose of cardioprotection immediately before and during operative intervention. The list of such pharmacological agents is rather limited and continuously adjusted to take care of latest data [9–12, 14, 19]; it includes oral and intravenous forms of  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents and calcium channel blockers, nitrates,  $\alpha_2$ -adrenergic

и ингибитора неприлизина — фермента, расщепляющего натрийуретический пептид В-типа (BNP) сакубитрила [17, 18].

Вторая группа — это препараты, которые могут быть использованы с целью кардиопротекции непосредственно перед и во время оперативного вмешательства. Перечень таких фармакологических агентов в достаточной степени ограничен и постоянно корректируется в соответствии с новейшими данными [9–12, 14, 19] и включает пероральные и внутривенные внутривенные формы  $\beta$ -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов, нитраты,  $\alpha_2$ -агонисты, левосимендан и фосфокреатин. К этой же группе можно отнести и современные галогенсодержащие анестетики.

Следует отметить, что в реальной клинической практике указанное разделение относительно условно, т.к. многие препараты этих групп показаны и для лечения сердечно-сосудистого заболевания, и для периоперационной кардиопротекции. Возможность применения (наличие соответствующих показаний), схемы назначения и эффективность, соотношение риск/польза, а также доступность в рутинной клинической практике у всех этих препаратов значительно варьируются.

**$\beta$ -адреноблокаторы.** Наиболее хорошо изученным в аспекте рассматриваемой проблемы представляется использование  $\beta$ -адреноблокаторов. Современные селективные антагонисты  $\beta_1$ -адренергических рецепторов характеризуются максимальной избирательностью, короткой или средней продолжительностью действия. Механизм кардиопротекции, в основном, включает [20,21]:

- отрицательные инотропный и хронотропный эффекты и, как следствие, снижение потребности миокарда в кислороде и макроэргических субстратах;
- увеличение коронарного кровотока в результате удлинения диастолы.
- снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах путем торможения  $\beta_1$ -цАМФ-зависимого внутриклеточного биохимического каскада;
- восстановление сниженного, на фоне выраженной гиперкатехоламинемии, сродства  $\beta$ -адренорецепторов к катехоламинам.

Доказательные рекомендации по использованию пероральных форм этих препаратов [9–12, 14, 19, 22] единодушно сводятся к тому, что принимающие их больные должны продолжать прием в периоперационный период. Предоперационное назначение  $\beta$ -адреноблокаторов показано только при хирургических вмешательствах высокого риска, прежде всего сосудистых, у больных с диагностированной ИБС, с 2 и более факторами риска ПОКО по Lee

receptor agonists, Levosimendan, and phosphocreatine. Modern halogenated anesthetics can be included in this group, too.

It should be noted that in real clinical practice, the said segregation is relatively conventional because many drugs of these groups are indicated both for treatment of a cardiovascular disease and for perioperative cardioprotection. The possibility of application (presence of respective indications), prescription regimens and efficacy, risk-benefit ratio, also availability in routine clinical practice vary considerably between all these drugs.

**$\beta$ -adrenergic receptor blocking agents.** Use of  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents appears to be best of all studied in the aspect of the issue under discussion. Modern selective antagonists of  $\beta_1$ -adrenergic receptors are characterized by the maximal selectivity, short or medium time of action. The cardioprotection mechanism includes following [20, 21]:

- negative inotropic and chronotropic effects and, as a consequence, reduction of myocardium requirement of oxygen and high-energy substrates;
- increase of coronary blood flow as a result of elongation of diastole.
- decrease of intracellular concentration of calcium ions in cardiomyocytes through suppression of  $\beta_1$ -cAMP-dependent intracellular biochemical cascade;
- restoration of reduced, at the background of manifested hypercatecholaminemia, affinity of  $\beta$ -adrenergic receptors to catecholamines.

Evidence-based guidelines on use of oral forms of these drugs [9–12, 14, 19, 22] reduce unanimously to that patients who are taking them must continue their intake during the perioperative period. Preoperative prescription of  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents is indicated only in case of high-risk operative interventions, first of all, vascular, in patients with diagnosed IHD, 2 and more POCC risk factors according to Lee [23]. It is recommended to commence the therapy not later than 2 days (within the range of 30 to 2 days) before an operation, using small doses and titrating the effect. The target values are heart rate (HR) at rest equal to 60–70 min<sup>-1</sup> at systolic arterial pressure (ABPs) higher than 100 mm Hg. The drugs of choice for oral administration are selective antagonists of  $\beta_1$ -adrenergic receptors free of their own sympathomimetic activity — atenolol and bisoprolol, which have advantages versus metoprolol [12, 19].

Canadian clinicians offer a special opinion finding prescription of  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents one day before an operation as not indicated and usefulness of such prescription two and more days before an operation as not proven [12].

In the 1990s, several randomized studies of the efficacy of perioperative prescription of  $\beta$ -adrener-

[23]. При этом терапию рекомендуют начинать не менее, чем за 2 суток (в интервале от 30 до 2 суток) до операции, используя маленькие дозы и титруя эффект. Целевыми значениями являются частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое 60–70 мин<sup>-1</sup> при систолическом артериальном давлении (АДс) более 100 мм рт. ст. Препаратами выбора для перорального назначения считают селективные антагонисты  $\beta_1$ -адренергических рецепторов без собственной симпатомиметической активности атенолол и бисопролол, которые имеют преимущества перед метопрололом [12, 19].

Особое мнение высказывают канадские клиницисты, считая, непоказанным назначение  $\beta$ -адреноблокаторов за сутки до операции, а целесообразность такого назначения за двое и более суток перед операцией недоказанной [12].

В 1990-х годах было проведено несколько рандомизированных исследований по эффективности периоперационного назначения  $\beta$ -адреноблокаторов для снижения частоты ПОКО [24, 25]. Исследования дали положительные результаты и обосновали назначение этих препаратов в периоперационный период у больных ИБС. Однако следующие публикации заставили, в определенной степени, пересмотреть концепцию периоперационной  $\beta$ -адренорецепторной блокады. В частности, было показано, что  $\beta$ -адреноблокаторы могут не снижать послеоперационную 30-дневную летальность [74]. 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 в мин, 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 (ИМ), увеличивает общую летальность и частоту инсульта [5].

Современные авторы подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов [14]. Имеется ряд контраргументов к их использованию. Показано, что эти препараты могут повышать летальность у больных с низким кардиальным риском [26]. Установлено, что у больных с хирургической анемией, получавших  $\beta$ -адреноблокаторы, риск ПОКО выше, чем у больных, не получавших эти препараты. Это может объясняться тем, что адренергическая блокада препятствует адекватной компенсаторной реакции в ответ на кровотечение [27]. Периоперационное применение препаратов повышает риск гемодинамически значимой брадикардии [26, 28]. Возможны и другие побочные эффекты: гипотензия, бронхоспазм, декомпенсация СН [27]. Однозначно, назначение препаратов

гиги receptor blocking agents for reducing the POCC incidence were carried out [24, 25]. The studies provided positive results and substantiated prescriptions of these drugs during the perioperative period in IHD patients. However, several publications to some extent revised the concept of perioperative  $\beta$ -adrenergic receptor block. In particular, it was shown that  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents might not decrease the postoperative 30-day mortality [74]. In POISE study, in high-risk patients, a prolonged form of metoprolol was used (100 mg 2–4 hrs. before an operation, 100 mg 6 hrs. after an operation or earlier when HR exceeded 80 per minute, 200 mg 12 hrs. after the second dose, and thereafter, 200 mg a day for 30 days). The investigators demonstrated that metoprolol, though reducing the risk of myocardial infarction (MI), increased the total mortality and stroke incidence [5].

Contemporary authors point out the necessity of a differential approach to prescribing  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents [14]. There is a number of counter-arguments concerning their use. It has been shown that these drugs might increase mortality in patients with low cardiac risk [26]. In patients with surgical anemia who received  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents, the risk of POCC was higher than in patients who did not receive the said drugs. It can be explained that adrenergic block prevents adequate compensatory response to bleeding [27]. Perioperative use of the drugs increases the risk of hemodynamically significant bradycardia [26, 28]. There might be other side effects, too: hypotension, bronchial spasm, HF decompensation [27]. Drugs of this class are definitely not indicated without a careful selection of doses for all patients, including those patients who will presumably be subjected to low-risk operative interventions.

There are grounds to assume that the said complications might take place in case of intraoperative administration of intravenous  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents (propranolol, metoprolol, esmolol). Moreover, in contrast to the well-studied issue of oral perioperative administration of the drugs under discussion, there are no data about efficacy of prophylaxis of acute myocardial ischemia of MI with the aid of intravenous  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents.

**Statins.** Statins are considered an effective measure of reducing POCC during non-cardiac, especially, vascular, surgeries. These drugs possess anti-inflammatory, endothelium-stabilizing, and antioxidant effects; they prevent the progress of atheromatous plaques, cause their stabilization and regress [19]. Number of studies showed that statins reduced the incidence of perioperative myocardial ischemia, troponin concentration, intensity of oxidation-nitrosation stress, and prevalence of cardiac complications in patients undergoing vascular surg-

этого класса не показано без тщательного подбора дозировок, а также у больных, которым планируются оперативные вмешательства низкого риска.

Есть основания полагать, что указанные осложнения могут реализовываться и при интраоперационном назначении внутривенных форм  $\beta$ -адреноблокаторов (пропранолол, метопролол, эсмолол). Более того, в отличие от хорошо изученного вопроса о пероральном периоперационном приеме рассматриваемых препаратов, данные об эффективности профилактики острой ишемии миокарда или ИМ с помощью внутривенных лекарственных форм  $\beta$ -адреноблокаторов отсутствуют.

**Статины.** Назначение статинов считают эффективной мерой снижения ПОКО при некардиальных, особенно сосудистых операциях. Эти препараты обладают противовоспалительным, эндотелий-стабилизирующим и антиоксидантным эффектами, они предотвращают прогрессирование атероматозных бляшек, вызывают их стабилизацию и регресс [19]. В ряде исследований показано, что статины снижают частоту периоперационной ишемии миокарда, концентрацию тропонина, выраженность окислительно-нитрозинового стресса и частоту кардиальных осложнений у больных, которым выполняются сосудистые операции [29]. Однако результаты современных исследований по влиянию периоперационных статинов на госпитальную летальность, в том числе от ПОКО, в достаточной степени противоречивы [19,30]. Вместе с тем, препараты могут вызывать некоторые осложнения. Однако, возможность наиболее опасной из них печеночной дисфункции у некардиохирургических больных не доказана [30].

Статины включены в соответствующие зарубежные рекомендации, но с ограниченными показаниями [9, 14, 19]. Однозначно, у больных, принимающих статины, прием этих препаратов должен быть продолжен в периоперационный период. У больных, которым планируют сосудистые операции (открытые или эндоваскулярные), назначение статинов также считают показанным, независимо от наличия факторов риска кардиальных осложнений, причем их прием должен продолжаться после операций. Предпочтительно использование препаратов с продолжительным периодом полураспада (аторвастатин, розувастатин). Их рекомендуют назначать как минимум за неделю, а лучше за 2 недели до вмешательства, причем прием должен продолжаться не менее месяца после операции [19]. Вместе с тем, в несосудистой хирургии, в том числе высокого риска, однозначные данные, подтверждающие эффек-

eries [29]. However, findings of contemporary investigations of the influence of perioperative statins on nosocomial mortality, including caused by POCC, are rather contradictory [19, 30]. At the same time, the drugs can cause some complications. However, the possibility of the most serious complication, the hepatic dysfunction, in non-cardiosurgery patients has not been proven [30].

Statins are included in respective internationally recognised guidelines, but with limited indications [9, 14, 19]. In patients taking statins, administration of these drugs must definitely be continued during the perioperative period. In patients to whom vascular surgeries (open or endovascular) are planned, prescription of statins is also considered indicated regardless of the presence of cardiac complication risk factors, and their administration must continue after operations. Drugs with an extended half-life (atorvastatin, rosuvastatin) are preferable. It is recommended to prescribe them at least for one week, better — for two weeks, before an intervention, and their administration must continue for at least one month after an operation [19]. At the same time, in non-vascular surgery including high-risk surgery, there are no conclusive data proving the efficacy of preoperative prescription of statins up to the present day [19].

**Nitrates.** Nitrates fall, undoubtedly, into the category of drugs capable of arresting acute myocardial ischemia. Intravenous infusion of these drugs during the perioperative period is easy to implement. Nevertheless, the attitude to their preventive prescription during non-cardiac operations is currently negative. If the European guidelines of 2014 [9] still allowed preventive prescription of nitrates, it is now [19] underlined that routine perioperative prescription of nitrates to reduce the risk of POCC is not effective, not indicated, and can increase the risk of hemodynamic disturbances [19].

Nitrates decrease the preload due to vasodilation, which is also a side effect of many anesthetic drugs. The synergy of the effects of nitrates and anesthetics results in persistent hemodynamic disturbances, arterial hypotension and tachycardia, which might cause or aggravate myocardial ischemia [9, 13, 19].

**Calcium channel blockers.** Theoretically, the effect of some calcium channel blockers on the myocardial oxygen balance is favorable. However, the role of drugs of this heterogeneous pharmacological group in the decrease of POCC remains controversial. Depending on the influence on HR and sympathetic nervous system tone, calcium antagonists are divided into two subgroups: drugs that have no direct influence on HR and are capable of increasing it reflexibly (dihydropyridine derivatives — nifedipine, amlodipine, etc.), and drugs decreasing HR (verapamil and diltiazem), which action is largely similar to that of  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents.

тивность предоперационного назначения статинов, до настоящего времени отсутствуют [19].

**Нитраты.** Нитраты, несомненно, относятся к препаратам, способным купировать острую ишемию миокарда. Внутривенная инфузия этих препаратов в периоперационный период легко реализуема. Однако отношение к их профилактическому назначению при некардиальных операциях в настоящее время отрицательное. Если в европейских рекомендациях 2014 г. [9] профилактическое назначение нитратов еще допускалось, то в настоящее время [19] подчеркивают, что рутинное периоперационное назначение нитратов для снижения риска ПОКО неэффективно, не показано и может увеличивать риск гемодинамических нарушений [19].

Нитраты снижают преднагрузку за счет вазодилатации, которая также является побочным эффектом многих анестезиологических препаратов. Синергизм эффектов нитратов и анестетиков может результатиться в стойких гемодинамических нарушениях, артериальной гипотензии и тахикардии, что может вызвать или усугубить ишемию миокарда [9, 13, 19].

**Блокаторы кальциевых каналов.** Теоретически, эффект некоторых блокаторов кальциевых каналов на баланс кислорода в миокарде благоприятен. Однако роль препаратов этой неоднородной фармакологической группы в снижении ПОКО остается спорной. В зависимости от влияния на ЧСС и тонус симпатической нервной системы антагонисты кальция делят на 2 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  $\beta$ -адреноблокаторами.

Данные мета-анализа, опубликованные в 2003 г., показали, что дилтиазем обеспечивает снижение частоты периоперационной ишемии и суправентрикулярной тахикардии, а также тенденцию к уменьшению частоты ИМ и летальности [31]. 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 периоперационную летальность [32].

В соответствии с последними зарубежными рекомендациями, блокаторы кальциевых каналов не относятся к препаратам с доказанной эффективностью в снижении риска ПОКО. Их применение не считают показанным, а

The meta-analysis data published in 2003 showed that diltiazem provides reduction of the incidence of perioperative ischemia and supraventricular tachycardia, and a tendency to reduction of MI incidence and mortality [31]. Verapamil promoted decreased prevalence of supraventricular tachycardias only, while dihydropyridine derivative did not cause favorable effects at all. Later, data were obtained that in patients subjected to traumatic vascular operations, nifedipine raised perioperative mortality [32].

According to the latest foreign guidelines, calcium channel blockers do not belong to drugs with proven efficacy in reducing the risk of POCC. Their application is not considered indicated and it is recommended to exclude use of nifedipine [19]. Use of any calcium channel blockers is not indicated in patients with cardiac insufficiency and systolic dysfunction of the left ventricle (LV) [9]. The expediency of continuing or starting their administration before an operation might be rarely considered in case of intolerance to  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents in patients with high risk of cardiac complications or vasospastic angina pectoris [9].

There are no large-scale investigations of employment of intravenous calcium channel blockers for prophylaxis of perioperative cardiac complications, but there is good reason to believe that all of the above is true to intravenous forms of these drugs, too.

**Agonists of  $\alpha_2$ -adrenergic receptors.** The potential cardioprotective effect of drugs of this group is associated with the complex of effects recorded in clinical and experimental studies [33]: sympatholysis manifesting in heart rate fall, moderate decrease of arterial blood pressure and, as a consequence, reduction of myocardium requirement of oxygen and high-energy phosphates; increase of coronary blood flow as a result of diastole elongation, NO- and adenosine-determined coronary dilation; reduction of the coronary steal effect in the initially ischemic myocardial areas; anti-inflammatory, antioxidant, and anti-apoptotic effects.

However, data about the ability of drugs of this group to reduce the risk of POCC are controversial. The systemic Cochrane review of 2009 [34] showed that perioperative administration of various  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonists during and after non-cardiac operative interventions decreases patients' mortality and perioperative myocardial ischemia; after vascular operations, decreased incidence of perioperative MY was recorded. On the contrary, the Cochrane review of 2018 [35] failed to note any positive influence of perioperative administration of  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonists on nosocomial mortality and POCC incidence. Moreover, it was noted that application of these drugs increases the risk of clinically significant bradycardia and arterial hypotension.

прием нифедипина рекомендуют исключать [19]. Использование любых блокаторов кальциевых каналов не показано у больных с сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [9]. Целесообразность продолжения или начала их приема перед операцией может рассматриваться редко: при непереносимости  $\beta$ -адреноблокаторов у больных с высоким риском кардиальных осложнений, а также у больных вазоспастической стенокардией [9].

Развернутые исследования по применению внутривенных форм блокаторов кальциевых каналов с целью профилактики периоперационных кардиальных осложнений отсутствуют, но есть все основания полагать, что все вышеизложенное относится и к внутривенным формам этих препаратов.

**Агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов.** Потенциальный кардиопротекторный эффект препаратов этой группы связывают с комплексом эффектов, зарегистрированных в клинических и экспериментальных исследованиях [33]: симпатоллизом, проявлениями которого являются урежение ЧСС, умеренное снижение АД и, как следствие, уменьшение потребности миокарда в кислороде и макроэргических фосфатах; увеличением коронарного кровотока в результате удлинения диастолы, NO- и аденозин-детерминированной коронародилатации; уменьшением эффекта коронарного «обкрадывания» исходно ишемизированных зон миокарда; противовоспалительным, антиоксидантным и противоапоптотическим эффектами.

Однако данные о способности препаратов этой группы снижать риск ПОКО противоречивы. В систематическом Кохрейновском обзоре 2009 г. [34] было показано, что периоперационное назначение различных агонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов во время и после некардиальных оперативных вмешательств снижает летальность больных и периоперационную ишемию миокарда; после сосудистых операций зарегистрировали снижение частоты периоперационных ИМ. Напротив, в Кохрейновском обзоре 2018 г. [35] не удалось отметить каких-либо положительных влияний периоперационного назначения агонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов на госпитальную летальность и частоту ПОКО. Более того отметили, что применение этих препаратов повышает риск клинически значимой брадикардии и артериальной гипотензии.

Обсуждая возможность адьювантной фармакологической кардиопротекции с помощью агонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов, следует помнить, что в настоящее время в России зарегистрированы два препарата этой группы, имеющие внутривенную форму: частичный

Discussing the possibility of adjuvant pharmacological cardioprotection with the help of  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonists, one should remember that today in Russia two drugs of this group having the intravenous form are registered: partial agonist of  $\alpha_2$ -adrenergic receptors Clophelin, and selective — Dexmedetomidinum. Their pharmacodynamics differ considerably. The American guidelines of 2009 consider Clophelin indicated only for perioperative control of arterial hypertension in patients with diagnosed IHD or one and more cardiac complication risk factors [14]. This recommendation is consistent with the sole officially registered domestic indication for intravenous Clophelin during hypertensive crisis, which precludes its perioperative prescription for the purpose of cardioprotection. The multi-center study [36] that involved 10,010 patients showed that Clophelin does not reduce the MI risk or mortality during non-cardiac operations including vascular surgeries. Moreover, administration of the drug was associated with severe arterial hypotension and reversible cardiac arrests. Consequently, Clophelin was no longer believed to be indicated [12, 19].

Some hope was put on a more advanced selective agonist of  $\alpha_2$ -adrenergic receptors — Dexmedetomidinum, which was initially intended for use in anesthesiology and critical care. Single-center studies demonstrated a cardioprotective effect of this drug, for example, in patients undergone high-risk operations on aorta [37]. However, latest meta-analyses [38, 39] did not find decrease in nosocomial mortality, incidence of perioperative ischemia and MI. Dexmedetomidinum, same as other agonists of  $\alpha_2$ -adrenergic receptors, increased the risk of bradycardia and arterial hypotension.

Hence, although the European guidelines of 2014 allowed administration of  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonists for the purpose of cardioprotection during vascular operations, at present, prescription of all these drugs to reduce the incidence of POCC is considered definitely not indicated [19].

ACE and AIIIRA inhibitors (sartans). Drugs of these groups, which possess a considerable pharmacodynamics similarity, are widely used not only during primary hypertension, but for treatment of CHF as well. The issue of their rational use during non-cardiac operations in patients with high risk of POCC is undoubtedly relevant. Preoperative use of ACE and AIIIRA inhibitors significantly increases the risk of severe arterial hypotension after induction of general anesthesia, especially in patients receiving  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents; in this case, sensitivity to vasopressors might fall [9, 19]. Besides, it was shown that ACE inhibitors do not reduce POCC incidence, 30-day and 1-year mortality after vascular operations in high-risk patients [40].

Currently, on the basis of conclusive studies [8, 12, 19], temporary (24 hrs beforehand) interrup-

агонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов клофелин и селективный — дексмететомидин. Фармакодинамика их существенно отличается. В американских рекомендациях 2009 г. использование клофелина считают показанным только для периоперационного контроля артериальной гипертензии у больных с диагностированной ИБС или с одним и более фактором риска кардиальных осложнений [14]. Такая рекомендация совпадает с единственным официально зарегистрированным отечественным показанием к внутривенному назначению клофелина при гипертонических кризах, что не дает возможности его периоперационного назначения с целью кардиопротекции. Многоцентровое исследование [36], охватившее 10 010 больных, показало, что клофелин не снижает риск ИМ и летальность при некардиальных, в том числе сосудистых, операциях. Более того, назначение препарата было ассоциировано с выраженной артериальной гипотензией и обратимыми остановками сердца. Как следствие использование клофелина стали считать не показанным [12,19].

Определенные надежды возлагались на более современный селективный агонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов дексмететомидин, исходно предназначенным для использования в анестезиологии-реаниматологии. В одноцентровых исследованиях продемонстрирован кардиопротекторный эффект этого препарата, например при операциях высокого риска на аорте [37]. Однако последние мета-анализы по проблеме [38,39] не выявили снижения госпитальной летальности, частоты периоперационной ишемии и ИМ. Дексмететомидин, также как и другие агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов повышал риск брадикардии и артериальной гипотензии.

Таким образом, если в европейских рекомендациях 2014 г. назначение агонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов с целью кардиопротекции допускалось при сосудистых операциях, то в настоящее время назначение всех этих препаратов для снижения частоты ПОКО считают однозначно не показанным [19].

**Ингибиторы АПФ и АРАП (сартаны).** Препараты этих групп, имеющих значительное фармакодинамическое сходство, широко используют не только при гипертонической болезни, но и для лечения ХСН. Поэтому вопрос их рационального применения при некардиальных операциях у больных с высоким риском ПОКО имеет несомненную актуальность. Предоперационное использование ингибиторов АПФ и АРАП значительно повышает риск выраженной артериальной гипотензии после индукции общей анестезии, особенно у больных, получающих  $\beta$ -адреноблокаторы;

при назначении ACE ингибиторов и сартанов перед некардиальными операциями у пациентов, получающих такие препараты, рекомендуется. У пациентов с ИЛС, назначение этих препаратов может быть возобновлено как можно скорее в послеоперационный период при тщательном наблюдении. Назначение этих препаратов может быть возобновлено только после полной стабилизации циркулирующего объема крови и сосудистого тонуса. Когда это показано, ACE ингибиторы могут быть назначены гемодинамически стабильным пациентам с ИЛС и ИЛС в течение хотя бы одной недели перед некардиальной операцией [9].

В последнее время, комбинированный препарат валсартан/сакубитрил стал препаратом первой линии в лечении ИЛС [17, 18]. Однако, нет никаких обоснованных рекомендаций в отношении тактики периоперационного использования этого препарата, пока. Есть основания полагать, что вышеуказанные рекомендации в отношении использования ACE ингибиторов и сартанов будут справедливыми и в отношении валсартан/сакубитрил, тоже.

**Антиагреганты.** Антиагреганты являются важным компонентом лечения ИЛС; однако, в отношении профилактики и лечения периоперационного инфаркта миокарда, полезность и приемлемость их предоперационной отмены, а не их направленного назначения, рассматривается. Возможность поддержания их приема, риск интраоперационного кровотечения и время возможной отмены обсуждены [9, 12, 14].

Поддержание назначения антиагрегантов в периоперационный период у некоторых пациентов, в частности у тех, кто имеет коронарные стенты, является несомненно мерой профилактики периоперационной ишемии и/или ИМ [9, 14, 19]. В настоящее время, во многих наблюдениях отмена ацетилсалициловой кислоты считается нецелесообразной, но проблема отмены препарата должна решаться индивидуально с учетом возможных последствий для конкретного пациента [12]. Рекомендуется тщательно сопоставлять риски и потенциальную опасность периоперационного кровотечения и тромботических осложнений. Когда существует риск неконтролируемого кровотечения, однозначно рекомендуется прекратить назначение ацетилсалициловой кислоты [12, 19]. С учетом конкретной опасности кровотечения в ограниченную полость во время некоторых оперативных вмешательств (интракраниальной, в центральный канал спинного мозга, офтальмологической на задней сегменте глаза), ацетилсалициловая кислота должна быть отменена за 7 дней до таких операций [19].

Нет четких рекомендаций в отношении двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловой кислоты, Clopidogrel). Индивидуальный подход на основе комплексного анализа хирургических и кардиологических особенностей конкретного пациента будет уместным [19].

Клиницисты стремятся снизить риск сосудистых осложнений из-за послеоперационной гиперкоагуляции.



чувствительность к вазопрессорным препаратам при этом может быть снижена [9,19]. Кроме того, показано, что ингибиторы АПФ не снижают частоту ПОКО, 30-суточную и годовую летальность после сосудистых операций у больных высокого риска [40].

В настоящее время на основе доказательных исследований рекомендуют [8, 12, 19] временное (за 24 ч) прекращение приема ингибиторов АПФ и сартанов перед некардиальными операциями у больных, которые получают эти препараты. У больных ХСН с дисфункцией ЛЖ прием этих препаратов может быть максимально быстро возобновлен в послеоперационный период при обеспечении тщательного мониторинга. Возобновлять прием этих лекарственных средств после операции можно только после полной стабилизации объема циркулирующей крови и сосудистого тонуса. Если есть показания, ингибиторы АПФ могут быть назначены гемодинамически стабильным больным ХСН и дисфункцией ЛЖ не менее, чем за неделю до некардиальной операции [9].

В самое последнее время препаратом первого ряда при лечении ХСН стал комбинированный препарат валсартан/сакубитрил [17, 18]. Однако обоснованных рекомендаций в отношении тактики периоперационного применения этого препарата пока нет. Есть основания считать, что вышеприведенные рекомендации по использованию ингибиторов АПФ и сартанов будут справедливы и в отношении валсартан/сакубитрила.

**Антиагреганты.** Антиагреганты являются важным компонентом лечения больных ИБС, однако в аспекте профилактики и лечения периоперационной ишемии миокарда рассматривают не возможность их целенаправленного назначения, а целесообразность и допустимость предоперационной отмены. Обсуждают возможность сохранения их приема, риск операционных кровотечений и сроки возможной отмены [9, 12, 14].

Сохранение приема антиагрегантов в периоперационный период у отдельных больных, в частности имеющих коронарные стенты, несомненно, является мерой профилактики периоперационных ишемии и/или ИМ [9, 14, 19]. В настоящее время считают, что во многих наблюдениях отмена ацетилсалициловой кислоты нецелесообразна, но вопрос об отмене препарата должен решаться индивидуально с учетом возможных последствий для конкретного больного [12]. Рекомендуют очень тщательно соотнести риски и потенциальную опасность периоперационного кровотечения и тромботических осложнений. Если есть риск трудно контролируемого кровотечения, прием ацетилсалициловой кислоты однозначно

tion, including MI, is quite predictable. However, most drugs featuring anticoagulant activity increase the risk of perioperative bleeding, which limits their wide use for prophylaxis. According to the findings of the most recent studies, postoperative prescription of direct thrombin inhibitor dabigatran in patients with clinical and functional and/or laboratory signs of NOMD detected within 35 days after non-cardiac operations does not increase the risk of significant bleeding and decreases the incidence of vascular complications (total vascular morbidity, non-fatal MI, ischemic strokes, peripheral arterial thrombosis and venous thrombus embolization) [41]. These data open prospects for prescribing latest anticoagulants for prophylaxis of serious cardiovascular complications after non-cardiac surgeries.

**Levosimendan.** Levosimendan belongs to a new group of drugs — calcium sensitization agents — and possesses potent inotropic and moderate vasodilatory effects. The drug increases the affinity of myocardial myofilaments to intracellular calcium, raising inotropism without incremental growth of intracellular concentration of this ion, so heart compliance is not compromised. The inotropic effect is delayed and prolonged due to activity of long-existing metabolites. Besides, Levosimendan causes vasodilation by opening ATP-sensitive potassium channels ( $K^+$ -ATP-channels). The effects of Levosimendan are related to several mechanisms including [42]:

- cardiohemodynamics optimization: improvement of inotropism without raising the myocardial oxygen requirement;
- improvement of myocardial aerobic metabolism;
- pharmacological preconditioning (improvement of ischemia tolerance) due to opening of  $K^+$ -ATP-channels of mitochondrias;
- anti-inflammatory effect.

An extensive positive experience of Levosimendan administration has been accumulated in cardiology and cardiac surgery. The overview of meta-analysis published in 2016 [43] points out that in the global literature, on the basis of over 6000 cases, it has been established that administration of Levosimendan in different clinical situations reduces mortality. The drug is included in European guidelines on CHF diagnosis and management as an effective inotropic aid [17].

The combined effects of Levosimendan have attracted attention to the possibility of using it to reduce the risk of cardiac complications in non-cardiac surgery [44]. It has been demonstrated that in patients with severely decreased LV ejection fraction (EF), who are going to experience low- and medium-risk non-cardiac operations, the preoperative preparation with the help of Levosimendan is accompanied with increased cardiac index, decreased

рекомендуют прекращать [12, 19]. Учитывая особую опасность кровотечения в замкнутую полость при отдельных оперативных вмешательствах (интракраниальные, на спинномозговом канале, офтальмологические на заднем сегменте глаза), прием ацетилсалициловой кислоты следует прекратить за 7 суток до таких операций [19].

Четкие рекомендации в отношении двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) отсутствуют. Целесообразен индивидуальный подход на основе всестороннего анализа хирургических и кардиологических особенностей конкретного больного [19].

Стремление клиницистов снизить риск сосудистых осложнений, обусловленных послеоперационной гиперкоагуляцией, в том числе ИМ, вполне закономерно. Однако большинство препаратов с антикоагулянтной активностью повышают риск периоперационных кровотечений, что ограничивает их активное профилактическое назначение. Согласно результатам самых последних исследований, послеоперационное назначение прямого ингибитора тромбина дабигатрана у больных с клинико-функциональными и/или лабораторными признаками МПНО, выявленными в течение 35 суток после некардиальных операций, не увеличивает риск значительных кровотечений и снижает частоту сосудистых осложнений (общая частота сосудистой смертности, нефатальным ИМ, ишемических инсультов, периферических артериальных тромбозов и венозных тромбоэмболий) [41]. Эти данные открывают перспективы для назначения новейших антикоагулянтов с целью профилактики серьезных сердечно-сосудистых осложнений после некардиальных операций.

**Левосимендан.** Левосимендан относится к новой группе лекарственных средств — кальциевым сенситизаторам, обладает выраженным инотропным и умеренным вазодилатирующим эффектом. Препарат увеличивает сродство миофиламентов миокарда к внутриклеточному кальцию, повышая инотропизм без прироста внутриклеточной концентрации этого иона, вследствие чего не нарушается диастолическое расслабление. Инотропное действие наступает отсрочено и является продолжительным за счет активности длительно существующих метаболитов. Кроме того, левосимендан, открывая АТФ-зависимые калиевые каналы ( $K^+$ -АТФ-каналы), вызывает вазодилатацию. Эффекты левосимендана обусловлены несколькими механизмами, среди которых [42]:

- оптимизация кардиогемодинамики: улучшение инотропизма без повышения потребности миокарда в кислороде;

systemic vascular resistance, improved echocardiography parameters, and lowered B-natriuretic peptide [45,46]. Domestic authors have shown that such preparation reduces the requirement of perioperative sympathomimetic cardiotoxic agents, shortens the patients' period in intensive care units (ICU) and inpatient time in general [47].

Nevertheless, as regards non-cardiac operative interventions in high-risk patients, application of this drug is not fully developed yet, although it has been included in Spanish guidelines on therapeutic management during non-cardiac surgery in CHF patients [10]. These guidelines underline usefulness of preoperative administration of Levosimendan to patients with decreased LVEF, first of all, for the purpose of pharmacological preconditioning. However, it appears that in patients with severe CHF, to which non-cardiac operations are planned, the inotropic effect, optimization of hemodynamics and prophylaxis of cardiac ejection decrease might play a role in prophylaxis of perioperative cardiac complications that is not lower than the effect of pharmacological preconditioning.

Administration of Levosimendan might have side effects (arterial hypotension and tachycardia) [10, 42, 43]; hence, its safe use requires fulfillment of a number of conditions:

- transfer of patients to ICU at least 24 hours before the operation;
- the necessity of slow, during 24 hrs., infusion of the drug, which must be carried out under careful medical control (fast administration with a loading dose rises drastically the probability of side effects and complications);
- monitoring of vital functions.

It should be taken into account the post-pointed clinical effect of Levosimendan that takes at least 6 hrs., more often — 12 hrs; therefore, it must be administered before an operation. Besides, the drug has a rather wide range of counter-indications (heart valve stenosis, some tachyarrhythmias, etc.). In particular, Levosimendan is counter-indicated to patients with aortic stenosis — the most common valve defect in elderly and senile patients, and this disease is a proven risk factor of perioperative myocardial infarction and mortality, especially in case of emergency surgeries [9].

**Halogenated inhaled anesthetics.** A possible mechanism of intraoperative cardioprotection during anesthesia maintenance using modern halogenated inhaled agents (Sevoflurane, Desflurane) is anesthetic (pre- and post-) conditioning as metabolic adaptation of myocardium to ischemic damage [48]. This effect occurs as a result of a number of cell effects [49]:

- production of 'signaling' quantities of reactive oxygen intermediates;
- phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 $\beta$ ;

- улучшение миокардиального аэробно-метаболизма;
- фармакологическим preconditionирование (улучшение переносимости ишемии), развивающееся за счет открытия  $K^+$ -АТФ-каналов митохондрий;
- противовоспалительный эффект.

В кардиологии и кардиохирургии накоплен большой положительный опыт применения левосимендана. В обзоре мета-анализов, опубликованном в 2016 г. [43], подчеркивается, что в мировой литературе на основании более, чем 6000 наблюдений установлено, что назначение левосимендана в различных клинических ситуациях снижает летальность. Препарат включен в качестве эффективного инотропного средства в европейские рекомендации по диагностике и лечению ХСН [17].

Комплексные эффекты левосимендана привлекли внимание к возможности его использования для снижения риска кардиальных осложнений в некардиальной хирургии [44]. Продемонстрировали, что у больных с резко сниженной фракцией изгнания (ФИ) ЛЖ, которым планируют некардиальные операции низкого и среднего риска предоперационная подготовка с помощью левосимендана сопровождается повышением сердечного индекса, снижением системного сосудистого сопротивления, улучшением эхокардиографических показателей и снижением уровня натрийуретического пептида В-типа [45, 46]. Отечественные авторы показали, что такая подготовка сокращает потребность в периоперационном назначении симпатомиметических кардиотоников, сокращает время пребывания больных в реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и укорачивает госпитализацию в целом [47].

Тем не менее, при выполнении некардиальных хирургических вмешательств больным высокого риска использование этого препарата остается разработанным не в полной мере, хотя он включен в испанские рекомендации по лечебной тактике при некардиальных операциях у больных ХСН [10]. В этих рекомендациях подчеркивается целесообразность предоперационного назначения левосимендана больным со сниженной ФИЛЖ, прежде всего, с целью фармакологического preconditionирования. Однако, представляется, что у больных тяжелой ХСН, которым планируют некардиальные операции, инотропный эффект, оптимизация гемодинамики и профилактика снижения сердечного выброса могут играть не меньшую роль в профилактике периоперационных кардиальных осложнений, чем эффект фармакологического preconditionирования.

При введении левосимендана возможны побочные эффекты (артериальная гипотензия

- phosphorylation of proteinkinase-C;
- suppression of intracellular enzymatic cascades realizing reperfusion damage;
- prophylaxis of apoptosis, etc.

Existence of anesthetic conditioning does not cause any doubts today [9, 10, 14]. Domestic investigators have demonstrated significance of this effect in high cardiac risk patients for decrease of HF incidence and total mortality during a year after various non-cardiac surgeries [50]. At the same time, conditioning implementation requires delivery of certain concentration of anesthetic, which is not always feasible [51]. All contemporary recommendations concerning reduction of the risk of cardiac complications in non-cardiac surgeries point out their usefulness in IHD patients when there is a risk of ischemia in the absence of hemodynamic counter-indications [9, 10, 14].

**Phosphocreatine.** Exogenous phosphocreatine as a drug for adjuvant cardioprotection in different clinical situations [52, 53] has been used in Russia for over 30 years. However, the meta-analysis that confirmed the drug efficacy has been published just recently [54]. The authors have concluded that in total population of patients with cardiac disorders (more than 3000 clinical cases), phosphocreatine provides: decreased total mortality, decreased incidence of severe arrhythmias, lessened requirement of sympathomimetic drugs, and other cardioprotective effects.

It has been established nowadays that the cardioprotective action of phosphocreatine is only partially explained by its intracellular effects as a high-energy compound providing adenosine triphosphate resynthesis; regulatory influences on sarcolemma enzymatic systems providing metabolism of adenine nucleotides and maintenance of intracellular concentration of adenosine monophosphate (the intracellular action of the drug) play an important role, as well as intracellular effects of small quantities of phosphocreatine or its metabolite creatine on mitochondria-associated signaling pathways responsible for cell bioenergy and apoptosis [53]. The proven antiarrhythmic effect of the drug is apparently related to maintenance of the intactness of cardiomyocyte sarcolemma, prevention of phospholipid degradation, glycocalyx destruction and accumulation of lysophosphoglycerides representing combined biochemical and electrochemical mechanism [53].

However, the experience of using exogenous phosphocreatine in high-risk patients undergoing non-cardiac operative interventions remains limited though in case of vascular surgeries and oncological surges its undoubted cardioprotective effects have been proved [55, 56]. Given excellent drug tolerance and easiness of its use during the perioperative period, phosphocreatine cardioprotection can be considered promising for reduction

и тахикардия) [10,42,43], поэтому безопасное его использование требует соблюдения ряда условий:

- перевод больных в ОРИТ не менее чем за сутки до операции;
- необходимость медленной в течение 24 ч инфузии препарата, которая должна проводиться под тщательным медицинским контролем (быстрое введение с нагрузочной дозой резко повышает вероятность побочных эффектов и осложнений);
- обеспечение мониторинга жизненно важных функций.

Следует учитывать, что для реализации эффекта левосимендана необходимо не менее 6 ч, а чаще 12 ч, поэтому введение его должно выполняться до операции. Кроме того, у препарата есть достаточно широкий спектр противопоказаний (стенозы клапанов сердца, некоторые тахикардии и др.). В частности, левосимендан противопоказан больным с аортальным стенозом, самым распространенным клапанным пороком у больных пожилого и старческого возраста, а это заболевание является доказанным фактором риска периоперационного инфаркта миокарда и летальности, особенно при выполнении экстренных оперативных вмешательств [9].

**Галогенсодержащие ингаляционные анестетики.** Возможным механизмом интраоперационной кардиопротекции при поддержании анестезии современными галогенсодержащими ингаляционными агентами (севофлуран, десфлуран) является анестетическое кондиционирование (пре- и пост-) как метаболическая адаптация миокарда к ишемическому повреждению [48]. Этот эффект возникает в результате ряда клеточных эффектов [49]:

- выработка «сигнальных» количеств активных форм кислорода;
- фосфорилирование гликоген-синтазыкиназы-3 $\beta$ ;
- фосфорилирование протеинкиназы-C;
- угнетение внутриклеточных ферментных каскадов, реализующих реперфузионное повреждение;
- профилактика апоптоза и др.

Наличие анестетического кондиционирования в настоящее время не вызывает сомнений [9, 10, 14]. Отечественные исследователи продемонстрировали значимость этого эффекта у больных высокого кардиального риска для снижения частоты СН и общей летальности в течение года после различных некардиальных операций [50]. Вместе с тем, реализация кондиционирования требует подачи определенных концентраций анестетика, что не всегда реализуемо [51]. Все современные рекомендации по снижению риска кардиальных осложнений в

of the risk of cardiac complications in non-cardiac surgery.

## Optimization of Anesthetic and Critical Care Support

**Selecting the anesthetic support option.** Assurance of hemodynamic stability in high cardiac risk patients undergoing medium- and high-risk operative intervention is not an easy task. Its intricacy evidently determines the ongoing discussion concerning the choice of optimal anesthesiological methods [9, 10, 14]. Most options of support decrease the activity of sympathoadrenal system and might cause clinically important changes of hemodynamics in patients with low functional reserves of their cardiovascular system, first of all, decrease of ABP [9, 14]. Hence, there are no definite clinical recommendations regulating the choice of anesthesia methods, particular drugs and their doses. When there is a risk of type 2 MI development, it become essential to maintain the myocardial balance of oxygen delivery/consumption. In this connection, the anesthesiologist should ensure prophylaxis of tachycardia and arterial hypotension.

Current guidelines in this clinical situation come down to that in hemodynamically stable patients with a risk of myocardial ischemia, modern halogenated anesthetics, first of all, sevoflurane, should be used [9, 14]. When opioids are prescribed, it is recommended to avoid high doses thereof and, especially, 'central anesthesia' [14]. In using halogenated anesthetics, one should take into account the anesthetic conditioning as a possible positive effect [10, 14].

Experts' opinions of neuroaxial blocks vary. American authors are reserved in respect of such methods [14], wary of possible hemodynamic disturbances while European ones highly conclusively recommend applying epidural anesthesia or other options of neuroaxial blocks during high-risk surgeries in patients with cardiac diseases [9, 10]. Based on the data about adverse prognostic role of combined use of inhaled anesthetics and opioids during vascular surgeries [57], they recommend minimized use of general anesthesia components [9, 10]. At the same time, American experts do not recommend the use of a combination of local anesthesia and controlled sedation in the clinical situation [14].

In CHF patients, the choice of anesthetic support depends on the disease etiopathogenesis and severity, the level of LVEF decrease and specific hemodynamic status. Taking into account the necessity of prophylaxis of manifested sympathectomy of the cardiovascular system, special attention is paid to avoidance of high doses of opioids and excessively high level of epidural block. It is pointed out that spinal anesthesia is counter-indicated in patients with significant aortal stenosis [14].

некардиальной хирургии указывают на целесообразность их применения у больных ИБС при риске ишемии в отсутствие гемодинамических противопоказаний [9, 10, 14].

**Фосфокреатин.** Экзогенный фосфокреатин, как препарат для адьювантной кардиопротекции в различных клинических ситуациях [52, 53], используется в России более 30 лет. Однако лишь недавно опубликован метаанализ, подтвердивший эффективность препарата [54]. Авторы указали, что в общей популяции больных с заболеваниями сердца (более 3000 клинических наблюдений) фосфокреатин обеспечивает: снижение общей летальности, снижение частоты тяжелых аритмий, уменьшение потребности в назначении симпатомиметических препаратов и другие кардиопротекторные эффекты.

В настоящее время установлено, что кардиопротекторное действия фосфокреатина лишь частично обусловлено его внутриклеточными эффектами как макроэргического соединения, обеспечивающего ресинтез аденозинтрифосфата; большую роль играют регулирующие влияния на сарколеммальные ферментные системы, обеспечивающие метаболизм адениннуклеотидов и поддержание внутриклеточной концентрации аденозинмонофосфата (внеклеточное действие препарата), а также внутриклеточные эффекты небольших количеств фосфокреатина или его метаболита креатина на митохондриаль-ассоциированные сигнальные пути, ответственные за биоэнергетику клетки и апоптоз [53]. Доказанный антиаритмический эффект препарата, очевидно, обусловлен поддержанием целостности сарколеммы кардиомиоцита, предупреждением деградации фосфолипидов, разрушения гликокаликса и накопления лизофосфолипидов, в основе которого лежит комплексный биохимический и электрохимический механизм [53].

Однако опыт применения экзогенного фосфокреатина у больных высокого риска, которым выполняют некардиальные оперативные вмешательства, остается ограниченным, хотя при сосудистых операциях и онкологических операциях выявлены его несомненные кардиопротекторные эффекты [55, 56]. Учитывая хорошую переносимость препарата и простоту его применения в периоперационный период, фосфокреатиновую кардиопротекцию можно считать перспективной для снижения риска кардиальных осложнений в некардиальной хирургии.

### Оптимизация анестезиолого-реаниматологического обеспечения

**Выбор варианта анестезиологического обеспечения.** Задача обеспечения гемодина-

In a case of ischemic genesis of CHF, stable hemodynamics and myocardial ischemia risk, it is quite possible to use inhaled anesthetics [10]. In a case of CHF of myocardial genesis, one should avoid not only excessive sympathectomy, but direct cardiodepression as well. It is recommended to take into account that a negative inotropic effect is typical to a greater or lesser extent for most halogenated anesthetics [9]. Therefore, in some patients, epidural anesthesia might be preferable [10].

A particularly important component of anesthetic support in the clinical situation under discussion is the maximally effective correction of perioperative hypothermia and prophylaxis of postoperative shivering [14]. It has been shown that hypothermia is an independent predictor of POCC (myocardial ischemia, MI, cardiac arrest); warming, on the contrary, reduces the risk of complications by 55% [58].

For pain relief during the postoperative period, epidural analgesia is useful. It is possible to apply multimodal pain relief based on lessened doses of opioids,  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonists and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) [9, 10]. However, NSAID and COX-2 inhibitors are not recommended for patients with CHF, renal failure, myocardial ischemia, also at the background of diuretic therapy and during unstable hemodynamics [9, 10].

**Perioperative monitoring.** In addition to conventional measures of non-invasive monitoring, additional intraoperative ECG monitoring in one of chest leads (V4 or V5), if feasible, complemented with ST segment monitoring, is indicated in patients with high risk of cardiac complications.

When there is a high risk of NOMD, perioperative 12-lead ECG recording is useful [9, 14]. To detect LV segmental contractility disorders during ischemia or MI, to control the cardiac function in case of a risk or development of hemodynamic instability, cardiac valve defects, also in case of any diagnostic difficulties, echocardiography is indicated.

Routine use of pulmonary artery catheterization with the help of Swan-Ganz catheter, also application of non-invasive techniques to determine the cardiac ejection are not indicated [9, 14]. Recently, the expediency of transpulmonary thermodilution [9] as a method to control the hemodynamics and infusion therapy adequacy within the target-oriented therapy concept providing oxygen transport adequacy has been considered [59]. One of the latest meta-analyses has shown that in high-risk patients of non-cardiac surgery, a target-oriented therapy does not rise the risk of myocardial ischemia and decreases the overall prevalence of POCC [60]. At the same time, it must be kept in mind that in CHF patients, restrictive infusion management is indicated [9, 10].

мической стабильности у больных высокого кардиального риска, которым выполняют оперативные вмешательства среднего и высокого риска, является непростой. Очевидно, что ее сложность определяет продолжающуюся дискуссию по выбору оптимальных анестезиологических методик [9, 10, 14]. Большинство вариантов пособия снижают активность симпатoadренальной системы и могут вызвать у больных с низкими функциональными резервами сердечно-сосудистой системы клинически значимые изменения гемодинамики, прежде всего снижение АД [9,14]. Поэтому отсутствуют четкие клинические рекомендации нормирующие выбор методик анестезии, конкретных препаратов и их дозировок. При риске развития ИМ 2-го типа критически важной задачей становится поддержание миокардиального баланса доставка /потребление кислорода. В этой связи, анестезиолог должен обеспечить профилактику тахикардии и артериальной гипотензии.

Современные рекомендации в этой клинической ситуации сводятся к тому, что у гемодинамически стабильных больных с риском ишемии миокарда следует использовать современные галогенсодержащие анестетики, прежде всего севофлуран [9,14]. При назначении опиоидов рекомендуют избегать их высоких дозировок и, тем более, «центральной анестезии» [14]. Используя галогенсодержащие анестетики, в качестве возможного положительного эффекта следует учитывать анестетическое кондиционирование [10,14].

Мнения экспертов по отношению к нейроаксиальным блокадам варьируются. Американские авторы сдержанно относятся к этим методикам [14], опасаясь возможных гемодинамических нарушений, а европейские — с высоким уровнем доказательности рекомендуют при выполнении операций высокого риска у больных с заболеваниями сердца применять эпидуральную анестезию или другие варианты нейроаксиальных блокад [9,10]. Опираясь на данные о неблагоприятной прогностической роли совместного применения ингаляционных анестетиков и опиоидов при сосудистых операциях [57], рекомендуют сводить с минимуму использование компонентов общей анестезии [9,10]. Вместе с тем, американские эксперты не рекомендуют применять в рассматриваемой клинической ситуации комбинацию местной анестезии и управляемой седации [14].

У больных ХСН выбор методики анестезиологического пособия зависит от этиопатогенеза и тяжести заболевания, степени снижения ФИЛЖ и конкретного гемодинамического статуса. Учитывая необходимость профилак-

Most experts [9, 14] pay special attention to glycemia monitoring. Indeed, during the perioperative period, hyperglycemia correction with insulin to maintain glucose within the range of 6–10 mmol/l is indicated, pointing out the maximal danger of iatrogenic hypoglycemia.

Over recent years, indications to laboratory monitoring of cardiospecific troponins have been extended: now it is recommended to check them in high-risk patients before and 48–72 hrs. after major surgeries [11, 12]. Previously, this biomarker in the absence of clinical symptoms of ischemia or MI was not indicated as informative [9, 14]. However, growing attention to NOMD hazard, including possible increase of troponing without clinical presentation [4, 16, 61], plays an important role in the extension of indications for perioperative determination of this myocardial damage marker. The most specific is the recommendation to monitor cardiospecific troponin 48–72 hrs. after surgeries in patients with increased preoperative BNP, or in patients aged 65 years and older, or in patients aged 45–64 years who have concomitant cardiovascular diseases, or in patients having the revised cardiac risk index (Lee's index)  $\geq 1$  [12]. In the same categories of patients, mandatory postoperative ECG recording is recommended [12].

## Conclusion

POCC prophylaxis in non-cardiac surgery is one of challenging issues of contemporary medicine. Search for optimal management ensuring reduction of the risk of cardiac complications (a risk-reducing strategy) with the help of latest methods of anesthesia and critical care support and adjuvant pharmacological cardioprotection is continuously underway. A number of effective tableted drugs ( $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents, statins) might be prescribed to high cardiac risk patients 1–2 weeks in advance of high-risk operative interventions. At the same time, by no means all drugs considered in this aspect can be widely used, especially taking into account the risk-benefit ratio when possible side effects of the drug are taken into account. Rational pharmacotherapy, adequate anesthetic support and perioperative monitoring are to reduce the risk of POCC as much as possible in all patients, including elderly and senile patients.

тики выраженной десимпатизации сердечно-сосудистой системы, особое внимание уделяют отказу от высоких дозировок опиоидов и избыточно высокого уровня эпидуральной блокады. Указывают, что спинальная анестезия противопоказана больным со значимым аортальным стенозом [14].

При ишемическом генезе ХСН, стабильной и гемодинамике и риске ишемии миокарда вполне допустимо использование ингаляцион-

ных анестетиков [10]. При ХСН миокардиального генеза необходимо избегать не только чрезмерной десимпатизации, но и прямой кардиодепрессии. Рекомендуют учитывать, что той или иной степени отрицательный инотропный эффект характерен для большинства галогенсодержащих анестетиков [9]. Поэтому у некоторых больных может быть предпочтительней эпидуральная анестезия [10].

Особо важным компонентом анестезиологического пособия в рассматриваемой клинической ситуации является максимально эффективная коррекция периоперационной гипотермии и профилактика послеоперационной дрожи [14]. Показано, что гипотермия является независимым предиктором ПОКО (ишемия миокарда, ИМ, остановка сердца); согревание, напротив, снижает риск осложнений на 55% [58].

Для обезбоживания в послеоперационный период целесообразно использование эпидуральной анальгезии. Возможно применение мультимодального обезбоживания на основе сниженных дозирования опиоидов, агонистов  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [9,10]. Однако назначение НПВС и ингибиторов циклооксигеназы-2 не рекомендовано пациентам с ХСН, почечной недостаточностью, ишемией миокарда, а также на фоне диуретической терапии и при нестабильной гемодинамике [9,10].

**Периоперационный мониторинг.** Помимо стандартных мер неинвазивного мониторинга, больным с высоким риском кардиальных осложнений показан дополнительный интраоперационный контроль ЭКГ в одном из грудных отведений (V4 или V5), при наличии технической возможности дополненный мониторингом сегмента ST.

При высоком риске МПНО целесообразна периоперационная регистрация ЭКГ в 12 отведениях [9, 14]. Для выявления нарушений сегментарной сократимости ЛЖ при ишемии или ИМ, для контроля функции сердца при риске или развитии гемодинамической нестабильности, при клапанных пороках сердца, а также при любых диагностических трудностях показано выполнение эхокардиографического обследования.

Рутинное использование катетеризации легочной артерии с помощью катетера Сван-Ганза, а также применение неинвазивных методик определения сердечного выброса не показано [9, 14]. В последнее время стали рассматривать целесообразность транспульмональной термодилуции [9] как метода контроля за гемодинамикой и адекватностью инфузионной терапии в рамках концепции «цель-ориентированной терапии», обеспечивающий адекватность транспорта кислорода

[59]. В одном из последних мета-анализов показано, что у больных высокого риска в некардиальной хирургии «цель-ориентированная терапия» не только не повышает риск ишемии миокарда, но и снижает общую частоту ПОКО [60]. Вместе с тем, следует иметь в виду, что у больных ХСН показана рестриктивная инфузионная тактика [9, 10].

Большинство экспертов [9, 14] уделяют особое внимание мониторингу гликемии, подчеркивая, что в периоперационный период показана коррекция гипергликемии с помощью инсулина для удержания уровня глюкозы в диапазоне 6–10 ммоль/л. При этом подчеркивается максимальная опасность ятрогенной гипогликемии.

В последние годы расширили показания к лабораторному мониторингу кардиоспецифических тропонинов, контроль которых у больных высокого риска рекомендуют перед и через 48–72 ч после обширных операций [11, 12]. Ранее в отсутствие клинических признаков ишемии или ИМ определение этого биомаркера ранее считали не показанным [9, 14]. Однако возрастающее внимание к опасности МПНО, в том числе возможность повышения уровня тропонина без клинических проявлений [4, 16, 61], играет важную роль в расширении показаний к определению этого маркера повреждения миокарда в периоперационный период. Наиболее конкретной является рекомендация мониторировать кардиоспецифический тропонин через 48–72 ч после операций у больных с повышенным преоперационным уровнем BNP, или у больных 65 лет и старше, или у больных в возрасте 45–64 года с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, или у больных, имеющих значения пересмотренного индекса кардиального риска (индекс Lee)  $\geq 1$  [12]. У этих же категорий больных рекомендуют обязательную послеоперационную регистрацию ЭКГ [12].

## Заключение

Профилактика ПОКО в некардиальной хирургии является одной из актуальных задач современной медицины. Постоянно ведется поиск оптимальной лечебной тактики, обеспечивающей снижение риска кардиальных осложнений (риск-снижающая стратегия) с помощью современных методик анестезиолого-реаниматологического обеспечения и адъювантной фармакологической кардиопротекции. Ряд эффективных таблетированных лекарственных средств ( $\beta$ -адреноблокаторы, статины) могут назначаться больным с высоким кардиальным риском за 1–2 недели до оперативных вмешательств высокого риска. Вместе с тем, далеко не все рассматриваемые в

этом аспекте лекарственные средства могут широко использоваться, особенно, учитывая соотношение «риск/польза» при рассмотрении их возможных побочных эффектов. Внедрение рациональной фармакотерапии, адекватные

меры анестезиологического обеспечения и периоперационного мониторинга призваны максимально снизить риск ПОКО, в том числе у наиболее тяжелых больных пожилого и старческого возраста.

## Литература

1. Thygesen K, Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2019; 40 (3): 237-269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462. PMID: 30165617
2. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J., Gilbert K., Leslie K., Guyatt G.H. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ.* 2005; 173 (6): 627-634. DOI: 10.1503/cmaj.050011. PMID: 16157727
3. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications and major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (14): 1394-1395. DOI: 10.1056/NEJMc1516761. PMID: 27050228
4. Devereaux P.J. Suboptimal outcome of myocardial infarction after noncardiac surgery: physicians can and should do more. *Circulation.* 2018; 137 (22): 2340-2343. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033766. PMID: 29844070
5. 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., Málaga G., Avezum A., Chan M., Montori V.M., Jacka M., Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISEtrial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (9627): 1839-1847. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7. PMID: 18479744
6. 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; 7 (5): 26-31. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-26
7. Добрушина О.Р., Корниенко А.Н., Шкловский Б.Л., Царев М.И. Оценка риска кардиальных осложнений при обширных абдоминальных операциях у больных пожилого и старческого возраста. *Рос. мед. журнал.* 2012; 1: 14-18.
8. Заболотских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В., Козлов И.А., Лебединский К.М., Мусаева Т.С., Овечкин А.М., Трёмбах Н.В., Хороненко В.Э. Периоперационное ведение гериатрических пациентов. Проект клинических рекомендаций ФАР. *Вестн. интенс. терапии им. А.И.Салтанова.* 2018; 1: 60-74. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-1-60-74
9. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford L., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoefl 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.; Authors/Task Force Members. 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; 35 (35): 2383-2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282. PMID: 25086026
10. Alvarez Escudero J., Calvo Vecino J.M., Veiras S., García R., González A.; Working Group of the CPG. Clinical Practice Guideline (CPG). Recommendation strategy for reducing risk of heart failure patients requiring noncardiac surgery: reducing risk of heart failure patients in noncardiac surgery. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 2015; 62 (7): 359-419. DOI: 10.1016/j.redar.2015.05.002. PMID: 26164471
11. De Hert S., Staender S., Fritsch G., Hinkelbein J., Afshari A., Bettelli G., Bock M., Chew M.S., Coburn M., De Robertis E., Drinhaus H., Feldheiser A., Geldner G., Lahner D., Macas A., Neuhaus C., Rauch S., Santos-Ampuero M.A., Solca M., Tanha N., Traskaite V., Wagner G., Wappler F. Preoperative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2018; 35 (6): 407-465. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000817. PMID: 29708905
12. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., Lyons K., McMullen M., Srinathan S., Graham M., Tandon V., Styles K., Bessissow A., Sessler D.I., Bryson G., Devereaux P.J. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can. J. Cardiol.* 2017; 33 (1): 17-32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008. PMID: 27865641
13. 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: Executive Summary: 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 Echocardiog-

## References

1. Thygesen K, Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2019; 40 (3): 237-269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462. PMID: 30165617
2. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J., Gilbert K., Leslie K., Guyatt G.H. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ.* 2005; 173 (6): 627-634. DOI: 10.1503/cmaj.050011. PMID: 16157727
3. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications and major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (14): 1394-1395. DOI: 10.1056/NEJMc1516761. PMID: 27050228
4. Devereaux P.J. Suboptimal outcome of myocardial infarction after noncardiac surgery: physicians can and should do more. *Circulation.* 2018; 137 (22): 2340-2343. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033766. PMID: 29844070
5. 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., Málaga G., Avezum A., Chan M., Montori V.M., Jacka M., Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISEtrial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (9627): 1839-1847. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7. PMID: 18479744
6. 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; 7 (5): 26-31. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-5-26. [In Russ]
7. Добрушина О.Р., Корниенко А.Н., Шкловский Б.Л., Царев М.И. Risk assessment of cardiac complications in extensive abdominal operations in patients of elderly and senile age. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2012; 1: 14-18. [In Russ]
8. Zabolotских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В., Козлов И.А., Лебединский К.М., Мусаева Т.С., Овечкин А.М., Трёмбах Н.В., Хороненко В.Э. Perioperative management of geriatric patients. Draft clinical guidelines of the Federation of anesthetists of the Russian Federation. *Vestnik Intensivnoi Terapii Imeni A.I.Saltanova.* 2018; 1: 60-74. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-1-60-74. [In Russ]
9. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford L., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoefl 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.; Authors/Task Force Members. 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; 35 (35): 2383-2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282. PMID: 25086026
10. Alvarez Escudero J., Calvo Vecino J.M., Veiras S., García R., González A.; Working Group of the CPG. Clinical Practice Guideline (CPG). Recommendation strategy for reducing risk of heart failure patients requiring noncardiac surgery: reducing risk of heart failure patients in noncardiac surgery. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 2015; 62 (7): 359-419. DOI: 10.1016/j.redar.2015.05.002. PMID: 26164471
11. De Hert S., Staender S., Fritsch G., Hinkelbein J., Afshari A., Bettelli G., Bock M., Chew M.S., Coburn M., De Robertis E., Drinhaus H., Feldheiser A., Geldner G., Lahner D., Macas A., Neuhaus C., Rauch S., Santos-Ampuero M.A., Solca M., Tanha N., Traskaite V., Wagner G., Wappler F. Preoperative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: updated Guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2018; 35 (6): 407-465. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000817. PMID: 29708905
12. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., Lyons K., McMullen M., Srinathan S., Graham M., Tandon V., Styles K., Bessissow A., Sessler D.I., Bryson G., Devereaux P.J. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can. J. Cardiol.* 2017; 33 (1): 17-32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008. PMID: 27865641
13. 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: Executive Summary: 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 So-



- raphy, 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; 50 (17): 1707-1732. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.001. PMID: 1795015
14. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; 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; Society for Vascular Surgery; 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (22): e13-e118. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.010. PMID: 19926002
  15. Шукин Ю.В., Хохлунов С.М., Суркова Е.А., Дупляков Д.В., Вачёв А.Н., Германов А.В., Землянова М.Е., Круглов В.Н., Кузьмин В.П., Ляс М.Н., Павлова Г.А., Павлова Т.В., Поляков В.П., Рябов А.Е., Скуратова М.А., Чомахидзе П.Ш., Шварц Ю.Г., Бойцов С.А., Веселкова Н.С., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Голицын С.П., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Котовская Ю.В., Лебедев П.А., Лопатин Ю.М., Матюшин Г.В., Моисеев В.С., Олейников В.Э., Перепец Н.Б., Першуков И.В., Полтавская М.Г., Соколов И.М., Старожак Г.И., Сулимов В.А., Тарловская Е.И., Чазова Е.Е., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шляхто Е.В., Шутов А.М., Фомин И.В., Явелов И.С. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений и внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2011; 10 (6): Приложение 3: 1-28.
  16. Writing Committee for the VISION Study Investigators; Devereaux P.J., Biccard B.M., Sigamani A., Xavier D., Chan M.T.V., Srinathan S.K., Walsh M., Abraham V., Pearce R., Wang C.Y., Sessler D.I., Kurz A., Szczeklik W., Berwanger O., Villar J.C., Malaga G., Garg A.X., Chow C.K., Ackland G., Patel A., Borges F.K., Belley-Cote E.P., Duceppe E., Spence J., Tandon V., Williams C., Sapsford R.J., Polanczyk C.A., Tiboni M., Alonso-Coello P., Furuqui A., Heels-Ansdell D., Lamy A., Whitlock R., LeManach Y., Roshanov P.S., McGillion M., Kavsak P., McQueen M.J., Thabane L., Rodseth R.N., Buse G.A.L., Bhandari M., Garutti I., Jacka M.J., Schünemann H.J., Cortes O.L., Coriat P., Dvirnik N., Botto F., Pettit S., Jaffe A.S., Guyatt G.H. Association of postoperative high-sensitivity Troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2017; 317 (16): 1642-1651. DOI: 10.1001/jama.2017.4360. PMID: 28444280
  17. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka E., Rutten F.H., van der Meer P.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 (8): 891-975. DOI: 10.1002/ehf.592. PMID: 27207191
  18. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J. Card. Fail.* 2017; 23 (8): 628-651. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014. PMID: 28461259
  19. Gilbert-Kawai E., Montgomery H. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: European guidelines. *Br. J. Hosp. Med. (London).* 2017; 78 (6): 327-332. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.6.327
  20. Кричевский Л.А. Возможности и риск периперационной кардиопротекции блокаторами  $\beta$ -адренергических рецепторов. В кн.: Козлов И.А., Яворовский А.Г. (ред.). Адъювантная кардиопротекция у кардиохирургических больных. М.: ФармЭтика; 2017: 29-37. ISBN 978-5-9905473-2-2
  21. Royster R.L., Groban L., Grosshans D.W., Jones-Haywood M.M., Slaughter T.F. Cardiovascular pharmacology. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.) Kaplan's cardiac anesthesia. The echo era. 6-th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 235-295. ISBN 9781437716177
  22. Зabolotsких И.Б., Лебединский К.М., Григорьев Е.В., Григорьев С.А., Грициан А.И., Данилюк П.И., Киров М.Ю., Козлов И.А., Куранев И.С., Лихванцев В.В., Мизиков В.М., Потиевская В.И., Субботин В.В. Периперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клинические рекомендации. 54-89. В кн.: Зabolotsких И.Б., Шифман Е.М. (ред.). Анестезиология-реаниматология. Клинические рекомендации. М.: GEOTAR-Media; 2016: 960. ISBN 978-5-9704-4036-0
  23. 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; 100 (10): 1043-1049. DOI: 10.1161/01.CIR.100.10.1043. PMID: 10477528
  24. Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Mul-
  - ciety 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; 50 (17): 1707-1732. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.001. PMID: 17950159
  14. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; 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; Society for Vascular Surgery; 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (22): e13-e118. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.010. PMID: 19926002
  15. Shchukin Yu.V., Khokhulunov S.M., Surkova E.A., Duplyakov D.V., Vachev A.N., Germanov A.V., Zemlyanova M.E., Kruglov V.N., Kuzmin V.P., Lys M.N., Pavlova G.A., Pavlova T.V., Polyakov V.P., Ryabov A.E., Skuratova M.A., Chomakhidze P.Sh., Shvarts Yu.G., Boitsov S.A., Veselkova N.S., Gendlin G.E., Glezer M.G., Golitsyn S.P., Karpov Yu.A., Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Kotovskaya Yu.V., Lebedev P.A., Lopatin Yu.M., Matyushin G.V., Moiseyev V.S., Oleinikov V.E., Perepech N.B., Pershukov I.V., Poltavskaya M.G., Sokolov I.M., Starozhakov G.I., Sulimov V.A., Tarlovskaya E.I., Chazova I.E., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shlyakhto E.V., Shutov A.M., Fomin I.V., Yavelov I.S. Perioperative management of patients with concomitant coronary artery disease. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2011; 10 (6): Supplement 3: 1-28. [In Russ]
  16. Writing Committee for the VISION Study Investigators; Devereaux P.J., Biccard B.M., Sigamani A., Xavier D., Chan M.T.V., Srinathan S.K., Walsh M., Abraham V., Pearce R., Wang C.Y., Sessler D.I., Kurz A., Szczeklik W., Berwanger O., Villar J.C., Malaga G., Garg A.X., Chow C.K., Ackland G., Patel A., Borges F.K., Belley-Cote E.P., Duceppe E., Spence J., Tandon V., Williams C., Sapsford R.J., Polanczyk C.A., Tiboni M., Alonso-Coello P., Furuqui A., Heels-Ansdell D., Lamy A., Whitlock R., LeManach Y., Roshanov P.S., McGillion M., Kavsak P., McQueen M.J., Thabane L., Rodseth R.N., Buse G.A.L., Bhandari M., Garutti I., Jacka M.J., Schünemann H.J., Cortes O.L., Coriat P., Dvirnik N., Botto F., Pettit S., Jaffe A.S., Guyatt G.H. Association of postoperative high-sensitivity Troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2017; 317 (16): 1642-1651. DOI: 10.1001/jama.2017.4360. PMID: 28444280
  17. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka E., Rutten F.H., van der Meer P.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 (8): 891-975. DOI: 10.1002/ehf.592. PMID: 27207191
  18. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J. Card. Fail.* 2017; 23 (8): 628-651. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014. PMID: 28461259
  19. Gilbert-Kawai E., Montgomery H. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: European guidelines. *Br. J. Hosp. Med. (London).* 2017; 78 (6): 327-332. DOI: 10.12968/hmed.2017.78.6.327
  20. Кричевский Л.А. Возможности и риски периперационной кардиопротекции с блокаторами  $\beta$ -адренергических рецепторов. В кн.: Козлов И.А., Яворовский А.Г. (ред.). Адъювантная кардиопротекция у кардиохирургических больных. М.: ФармЭтика; 2017: 29-37. ISBN 978-5-9905473-2-2. [In Russ]
  21. Royster R.L., Groban L., Grosshans D.W., Jones-Haywood M.M., Slaughter T.F. Cardiovascular pharmacology. In: Kaplan J.A., Reich D.L., Savino J.S. (eds.) Kaplan's cardiac anesthesia. The echo era. 6-th ed. St. Louis: Saunders; 2011: 235-295. ISBN 9781437716177
  22. Zabolotskikh I.B., Lebedinsky K.M., Grigoryev E.V., Grigoryev S.V., Gritsan A.I., Danilyuk P.I., Kirov M.Yu., Kozlov I.A., Kurapeyev I.S., Likhvantsev V.V., Mizikov V.M., Potievskaya V.I., Subbotin V.V. Perioperative management of patients with concomitant coronary artery disease. Clinical guidelines. 54-89. In the book: Zabolotskikh I.B., Shifman E.M. (eds.) Anesthesiology-reanimatology. Clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2016: 960. ISBN 978-5-9704-4036-0. [In Russ]
  23. 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; 100 (10): 1043-1049. DOI: 10.1161/01.CIR.100.10.1043. PMID: 10477528
  24. Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Mul-

- ticenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (23): 1713-1720. DOI: 10.1056/NEJM199612053352301. PMID: 8929262
25. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J., Thomson I.R., van de Ven L.L., Blankensteijn J.D., Baars H.F., Yo T.L., 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; 341 (24): 1789-1794. DOI: 10.1056/NEJM199912093412402. PMID: 10588963
  26. Wetterslev J., Juul A.B. Benefits and harms of perioperative beta-blockade. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006; 20 (2): 285-302. DOI: 10.1016/j.bpa.2005.10.006. PMID: 16850778
  27. Beattie W.S., Wijesundera D.N., Karkouti K., McCluskey S., Tait G., Mitsakakis N., Hare G.M. Acute surgical anemia influences the cardio-protective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology.* 2010; 112 (1): 25-33. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181c5dd81. PMID: 20032700
  28. Хороненко В.Э., Осипова Н.А., Бутенко А.В., Пervoва Е.В., Дроздов И.В. Временная электрокардиостимуляция в коррекции медикаментозной брадикардии. *Общая реаниматология.* 2007; 3 (5-6): 118-123. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-118-123
  29. 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; 45 (3): 336-342. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.048. PMID: 15680709
  30. Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Абубакиров М.Н., Мерекин Д.Н. Стоит ли отменять статины в периоперационном периоде? *Вестн. анестезиол. реаниматол.* 2018; 15 (4): 86-90. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-86-90
  31. Wijesundera D.N., Beattie W.S. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (3): 634-641. DOI: 10.1213/01.ANE.0000081732.51871.D2. PMID: 12933374
  32. 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. Anaesth.* 2008; 101 (4): 458-465. DOI: 10.1093/bja/aen173. PMID: 18556693
  33. Козлов И.А., Клыпа Т.В., Антонов И.О. Дексмедетомидин как кардиопротектор в кардиохирургии (обзор). *Общая реаниматология.* 2017; 13 (4): 46-63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-46-63
  34. 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; 7 (4): CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub2. PMID: 19821319
  35. Duncan D., Sankar A., Beattie W.S., Wijesundera D.N. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 3: CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub3. PMID: 29509957
  36. Devereaux P.J., Sessler D.I., Leslie K., Kurz A., Mrkobra M., Alonso-Cuello P., Villar J.C., Sigamani A., Biccard B.M., Meyhoff C.S., Parlow J.L., Guyatt G., Robinson A., Garg A.X., Rodseth R.N., Botto E., 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; 370 (16): 1504-1513. DOI: 10.1056/NEJMoa1401106. PMID: 24679061
  37. Soliman R., Zohry G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery. *Ann. Card. Anaesth.* 2016; 19 (4): 606-613. DOI: 10.4103/0971-9784.191570. PMID: 27716690
  38. Jin S., Zhou X. Influence of dexmedetomidine on cardiac complications in non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Int. J. Clin. Pharm.* 2017; 39 (4): 629-640. DOI: 10.1007/s11096-017-0493-8. PMID: 28660467
  39. Peng K., Ji F., Liu H., Zhang J., Chen Q., Jiang Y. Effects of perioperative dexmedetomidine on postoperative mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Ther.* 2019; 41 (1): 138-154.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.10.022. PMID: 30528108
  40. Lau W.C., Froehlich J.B., Jewell E.S., Montgomery D.G., Eng K.M., Shields T.A., Henke P.K., Eagle K.A. Impact of adding aspirin to beta-blocker and statin in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Ann. Vasc. Surg.* 2013; 27 (4): 537-545. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.12.001. PMID: 23535525
  41. Devereaux P.J., Duceppe E., Guyatt G., Tandon V., Rodseth R., Biccard B.M., Xavier D., Szczeklik W., Meyhoff C.S., Vincent J., Franzosi M.G., Srinathan S.K., Erb J., Magloire P., Neary J., Rao M., Rahate P.V., Chaudhry N.K., Mayosi B., de Nadal M., Iglesias P.P., Berwanger O., Villar J.C., Botto E., Eikelboom J.W., Sessler D.I., Kearon C., Pettit S., Sharma M., Connolly S.J., Bangdiwala S.I., Rao-Melacini P., Hoelt A., Yusuf S.; MANAGE Investigators. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10137): 2325-2334. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18)30832-8. PMID: 29900874
  42. Еременко А.А., Рыбка М.М. Противоишемические и кардиопротекторные эффекты левосимендана. В кн.: Козлов И.А., Яворовский А.Г. (ред.). Адьювантная кардиопротекция у кардиохирургических больных. М.: ФармЭтика; 2017: 125-141. ISBN 978-5-9905473-2-2
  - ticenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (23): 1713-1720. DOI: 10.1056/NEJM199612053352301. PMID: 8929262
  25. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J., Thomson I.R., van de Ven L.L., Blankensteijn J.D., Baars H.F., Yo T.L., 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; 341 (24): 1789-1794. DOI: 10.1056/NEJM199912093412402. PMID: 10588963
  26. Wetterslev J., Juul A.B. Benefits and harms of perioperative beta-blockade. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006; 20 (2): 285-302. DOI: 10.1016/j.bpa.2005.10.006. PMID: 16850778
  27. Beattie W.S., Wijesundera D.N., Karkouti K., McCluskey S., Tait G., Mitsakakis N., Hare G.M. Acute surgical anemia influences the cardio-protective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology.* 2010; 112 (1): 25-33. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181c5dd81. PMID: 20032700
  28. Khoronenko V.E., Osipova N.A., Butenko A.V., Pervova E.V., Drozdov I.V. Temporary pacing in the correction of drug-induced bradycardia. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2007; 3 (5-6): 118-123. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-118-123. [In Russ]
  29. 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; 45 (3): 336-342. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.048. PMID: 15680709
  30. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Abubakirov M.N., Merekin D.N. Should I cancel statins in the perioperative period? *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2018; 15 (4): 86-90. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-86-90. [In Russ]
  31. Wijesundera D.N., Beattie W.S. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (3): 634-641. DOI: 10.1213/01.ANE.0000081732.51871.D2. PMID: 12933374
  32. 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. Anaesth.* 2008; 101 (4): 458-465. DOI: 10.1093/bja/aen173. PMID: 18556693
  33. Kozlov I.A., Klypa T.V., Antonov I.O. Dexmedetomidine as a cardioprotector in cardiac surgery (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2017; 13 (4): 46-63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-46-63. [In Russ, In Engl.]
  34. 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; 7 (4): CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub2. PMID: 19821319
  35. Duncan D., Sankar A., Beattie W.S., Wijesundera D.N. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 3: CD004126. DOI: 10.1002/14651858.CD004126.pub3. PMID: 29509957
  36. Devereaux P.J., Sessler D.I., Leslie K., Kurz A., Mrkobra M., Alonso-Cuello P., Villar J.C., Sigamani A., Biccard B.M., Meyhoff C.S., Parlow J.L., Guyatt G., Robinson A., Garg A.X., Rodseth R.N., Botto E., 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; 370 (16): 1504-1513. DOI: 10.1056/NEJMoa1401106. PMID: 24679061
  37. Soliman R., Zohry G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery. *Ann. Card. Anaesth.* 2016; 19 (4): 606-613. DOI: 10.4103/0971-9784.191570. PMID: 27716690
  38. Jin S., Zhou X. Influence of dexmedetomidine on cardiac complications in non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Int. J. Clin. Pharm.* 2017; 39 (4): 629-640. DOI: 10.1007/s11096-017-0493-8. PMID: 28660467
  39. Peng K., Ji F., Liu H., Zhang J., Chen Q., Jiang Y. Effects of perioperative dexmedetomidine on postoperative mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Ther.* 2019; 41 (1): 138-154.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.10.022. PMID: 30528108
  40. Lau W.C., Froehlich J.B., Jewell E.S., Montgomery D.G., Eng K.M., Shields T.A., Henke P.K., Eagle K.A. Impact of adding aspirin to beta-blocker and statin in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Ann. Vasc. Surg.* 2013; 27 (4): 537-545. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.12.001. PMID: 23535525
  41. Devereaux P.J., Duceppe E., Guyatt G., Tandon V., Rodseth R., Biccard B.M., Xavier D., Szczeklik W., Meyhoff C.S., Vincent J., Franzosi M.G., Srinathan S.K., Erb J., Magloire P., Neary J., Rao M., Rahate P.V., Chaudhry N.K., Mayosi B., de Nadal M., Iglesias P.P., Berwanger O., Villar J.C., Botto E., Eikelboom J.W., Sessler D.I., Kearon C., Pettit S., Sharma M., Connolly S.J., Bangdiwala S.I., Rao-Melacini P., Hoelt A., Yusuf S.; MANAGE Investigators. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10137): 2325-2334. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18)30832-8. PMID: 29900874
  42. Eremenko A.A., Rybka M.M. Anti-ischemic and cardioprotective effects of levosimendan. In the book: Kozlov I.A., Yavorovskiy A.G. (eds.). Adjuvant cardioprotection in cardiac patients. Moscow: FarmEtika; 2017: 125-141. ISBN 978-5-9905473-2-2. [In Russ]

43. Pollesello P, Parisis J, Kivikko M, Harjola V.P. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int. J. Cardiol.* 2016; 209: 77-83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.014. PMID: 26882190
44. 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; 10 (9): 863-871. DOI: 10.2174/138945009789108819. PMID: 19799540
45. 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; 66 (4): 154-159. PMID: 18424862
46. 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; 25 (8): 627-633. DOI: 10.1017/S0265021508004080. PMID: 18405408
47. Лихванцев В.В., Убасев Ю.В., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Сунгуров В.А., Ломиворотов В.В., Марченко Д.Н. Предоперационная профилактика сердечной недостаточности в некардиальной хирургии. *Общая реаниматология.* 2016; 12 (3): 48-61. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-48-61
48. De Hert S.G., Turani E, Mathur S., Stowe D.F. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (6): 1584-1593. DOI: 10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C. PMID: 15920178
49. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А. Анестетическое прекодиционирование. В кн.: Козлов И.А., Яворовский А.Г. (ред.). Адьювантная кардиопротекция у кардиохирургических больных. М.: ФармЭтика; 2017: 38-69. ISBN 978-5-9905473-2-2
50. Лихванцев В.В., Тимошин С.С., Гребенчиков О.А., Шапошников А.А., Скрипкин Ю.В., Борисов К.Ю. Клиническая значимость анестетического прекодиционирования у пациентов высокого риска в некардиальной хирургии. *Вестн. анестезиол. реаниматол.* 2012; 9 (3): 3-7.
51. Van Allen N.R., Krafft P.R., Leitzke A.S., Applegate R.L.2nd, Tang J., Zhang J.H. The role of volatile anesthetics in cardioprotection: a systematic review. *Med. Gas. Res.* 2012; 2 (1): 22. DOI: 10.1186/2045-9912-2-22. PMID: 22929111
52. Ханий Х.Х., Филипповская Ж.С., Ханий И.Х., Лопатин А.Ф. Оценка эффективности применения неона в послеоперационном периоде. *Вестн. интенс. терапии.* 2011; 4: 34-37.
53. Козлов И.А., Яворовский А.Г. Экзогенный фосфокреатин как кардиопротектор в хирургии и интенсивной кардиологии. Аналитический обзор. *Медицинский алфавит.* 2018; 9: 18-27.
54. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V, Ma J., De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; 23 (4): 637-646. DOI: 10.1093/icvts/ivw171. PMID: 27318357
55. Дербузов В.Н., Потапов А.Л., Потиевская В.И., Хмелевский Я.М. Применение экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака. *Общая реаниматология.* 2017; 13 (4): 38-45. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-38-45
56. Mastroberoberto P, Chello M., Zofrea S., Bevacqua E., Marchese A.R. Cardioprotective effects of phosphocreatine in vascular surgery. *Vasc. Endovasc. Surg.* 1995; 29 (4): 255-260. DOI: 10.1177/153857449502900401
57. Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M., London M.J., Tubau J.F., Tateo I.M. 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; 323 (26): 1781-1788. DOI: 10.1056/NEJM199012273232601. PMID: 2247116
58. Frank S.M., Fleisher L.A., Breslow M.J., Higgins M.S., Olson K.F., Kelly S., Beattie C. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA.* 1997; 277 (14): 1127-1134. DOI: 10.1001/jama.1997.03540380041029. PMID: 9087467
59. Кузьков В.В., Киров М.Ю. Инвазивный гемодинамический мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Архангельск: Северный Гос. мед. университет; 2008: 244. ISBN 978-5-86279-178-5
60. Arulkumaran N., Corredor C., Hamilton M.A., Ball J., Grounds R.M., Rhodes A., Cecconi M. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2014; 112 (4): 648-659. DOI: 10.1093/bja/aet466. PMID: 24413429
61. Thygesen K., Mair J., Katus H., Plebani M., Venge P., Collinson P, Lindahl B., Giannitsis E., Hasin Y., Galvani M., Tubaro M., Alpert J.S., Biasucci L.M., Koenig W., Mueller C., Huber K., Hamm C., Jaffe A.S.; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (18): 2197-2204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq251. PMID: 20685679
43. Pollesello P, Parisis J, Kivikko M, Harjola V.P. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int. J. Cardiol.* 2016; 209: 77-83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.014. PMID: 26882190
44. 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; 10 (9): 863-871. DOI: 10.2174/138945009789108819. PMID: 19799540
45. 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; 66 (4): 154-159. PMID: 18424862
46. 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; 25 (8): 627-633. DOI: 10.1017/S0265021508004080. PMID: 18405408
47. Likhvantsev V.V., Ubasev Yu.V., Skripkin Yu.V., Zabelina T.S., Sungurov V.A., Lomivorotov V.V., Marchenko D.N. Preoperative prevention of heart failure in noncardiac surgery. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2016; 12 (3): 48-61. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-48-61. [In Russ, In Engl.]
48. De Hert S.G., Turani E, Mathur S., Stowe D.F. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (6): 1584-1593. DOI: 10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C. PMID: 15920178
49. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A. Anesthetic preconditioning. In: Kozlov I.A., Yavorovsky A.G. (eds.) Adjuvant cardioprotection in cardiac patients. Moscow: FarmEtika; 2017: 38-69. ISBN 978-5-9905473-2-2. [In Russ]
50. Likhvantsev V.V., Timoshin S.S., Grebenchikov O.A., Shaposhnikov A.A., Skripkin Yu.V., Borisov K.Yu. The clinical significance of anesthetic preconditioning in high-risk patients in non-cardiac surgery. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2012; 9 (3): 3-7. [In Russ]
51. Van Allen N.R., Krafft P.R., Leitzke A.S., Applegate R.L.2nd, Tang J., Zhang J.H. The role of volatile anesthetics in cardioprotection: a systematic review. *Med. Gas. Res.* 2012; 2 (1): 22. DOI: 10.1186/2045-9912-2-22. PMID: 22929111
52. Khapii Kh.Kh., Filippovskaya Zh.S., Khapii I.Kh., Lopatin A.F. Evaluation of the effectiveness of neoton in the postoperative period. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2011; 4: 34-37. [In Russ]
53. Kozlov I.A., Yavorovsky A.G. Creatine phosphate as cardioprotector in surgery and intensive cardiology. Analytical review. *Meditsinsky Alfa-vit.* 2018; 9: 18-27. [In Russ]
54. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V, Ma J., De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; 23 (4): 637-646. DOI: 10.1093/icvts/ivw171. PMID: 27318357
55. Derbugov V.N., Potapov A.L., Potievskaya V.I., Khmelevskaya Ya.M. Exogenous phosphocreatine application in elderly and senile patients operated for colorectal cancer. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology.* 2017; 13 (4): 38-45. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-38-45. [In Russ, In Engl.]
56. Mastroberoberto P, Chello M., Zofrea S., Bevacqua E., Marchese A.R. Cardioprotective effects of phosphocreatine in vascular surgery. *Vasc. Endovasc. Surg.* 1995; 29 (4): 255-260. DOI: 10.1177/153857449502900401
57. Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M., London M.J., Tubau J.F., Tateo I.M. 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; 323 (26): 1781-1788. DOI: 10.1056/NEJM199012273232601. PMID: 2247116
58. Frank S.M., Fleisher L.A., Breslow M.J., Higgins M.S., Olson K.F., Kelly S., Beattie C. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA.* 1997; 277 (14): 1127-1134. DOI: 10.1001/jama.1997.03540380041029. PMID: 9087467
59. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. *Invasive hemodynamic monitoring of hemodynamics in intensive care and anesthesiology.* Arkhangel'sk: Severnyi Gosudarstvennyi Meditsinsky Universitet. 2008: 244. ISBN 978-5-86279-178-5. [In Russ]
60. Arulkumaran N., Corredor C., Hamilton M.A., Ball J., Grounds R.M., Rhodes A., Cecconi M. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2014; 112 (4): 648-659. DOI: 10.1093/bja/aet466. PMID: 24413429
61. Thygesen K., Mair J., Katus H., Plebani M., Venge P., Collinson P, Lindahl B., Giannitsis E., Hasin Y., Galvani M., Tubaro M., Alpert J.S., Biasucci L.M., Koenig W., Mueller C., Huber K., Hamm C., Jaffe A.S.; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (18): 2197-2204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq251. PMID: 20685679

Поступила 22.01.19

Received 22.01.19