



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КАРДИОПРОТЕКЦИЯ: ЧТО НОВОГО?

И. А. КОЗЛОВ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, РФ

Лекция посвящена современному состоянию проблемы фармакологической кардиопротекции у больных высокого кардиального риска как в некардиальной хирургии, так и при операциях на сердце с искусственным кровообращением. Рассмотрены основные этиопатогенетические механизмы ишемически реперфузионного повреждения миокарда. Проанализированы возможные механизмы кардиопротекции при использовании ингаляционных анестетиков, β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, статинов, нитратов, α_2 -агонистов, ангибиторов ангиотензин-превращающего фермента и сартанов, левосимендана, фосфокреатина и глюкозо-инсулин-калиевой смеси. Рассмотрена новая научная информация, включая метаанализы последних лет и обширные рандомизированные исследования, по анализу эффективности указанных лекарственных средств. Приведены современные клинические рекомендации по использованию мер фармакологической кардиопротекции в различных клинических ситуациях. Сделан вывод, что спектр препаратов, рекомендуемых для кардиопротекции, постоянно меняется в соответствии с новейшими данными, причем обновление научной информации по проблеме является важным условием повышения профессиональной компетентности анестезиологов-реаниматологов.

Ключевые слова: кардиопротекция, высокий кардиальный риск, искусственное кровообращение, ишемически реперфузионный синдром

Для цитирования: Козлов И. А. Фармакологическая кардиопротекция: что нового? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 57-66. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-57-66

PHARMACOLOGICAL CARDIAC PROTECTION: WHAT IS NEW?

I. A. KOZLOV

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

The lecture is devoted to the current state of pharmacological cardiac protection in patients with a high cardiac risk undergoing non-cardiac and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. It describes the main etiopathogenetic mechanisms of ischemic reperfusion myocardial damage. The possible cardioprotection mechanisms when using inhalation anesthetics, β -adrenoreceptor blocking agents, calcium channel blockers, statins, nitrates, α_2 -agonists, ACE inhibitors and sartans, levosimendan, phosphocreatine, and glucose-insulin-potassium mixture are analyzed. New research data are reviewed, including recent meta-analyses and extensive randomized studies aimed to assess the efficacy of the above medicines. It presents contemporary clinical guidelines on the use of pharmacological cardioprotection in various clinical situations. It has been concluded that the range of drugs recommended for cardioprotection is constantly changing in accordance with latest data, and updating the scientific information on this issue is an important to improve the professional competence of anesthesiologists and emergency physicians.

Key words: cardiac protection, high cardiac risk, cardiopulmonary bypass, ischemic reperfusion syndrome

For citations: Kozlov I.A. Pharmacological cardiac protection: what is new? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 2, P. 57-66. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-57-66

Фармакологическая кардиопротекция сохраняет постоянную актуальность, хотя и является, вероятно, одной из старейших лечебных мер в кардиологии. Более 100 лет назад, в 1911 г., в *British Medical Journal* A. Goulston описал успешное применение больших количеств тростникового сахара для лечения дилатационной кардиомиопатии, клапанных пороков сердца и некоторых других этиологических вариантов хронической недостаточности кровообращения (ХНК). Во введении автор указал, что посылкой к такому лечению нарушений функции сердца явились данные о большой роли гликогена в работе мышц [2].

В настоящее время по запросу «кардиопротекция» система PubMed предлагает ссылки на 517 публикаций за 2018 г. и 145 – за первые 2 месяца 2019 г. В этих работах активно обсуждаются экспериментальные и клинические аспекты фармакологической кардиопротекции не только в кардиологии, но и в токсикологии, онкологии и других областях медицины. В интервенционной кардиологии изучают эффективность традиционных аденозина, нитратов, β -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов, а также возможность кардиопротекции с помощью предсердного натрийуретического пептида,

различных донаторов NO, никорандила, циклоспорина, противодиабетических препаратов и др. [17].

В анестезиологии-реаниматологии фармакологическая кардиопротекция максимально актуальна в кардиохирургии и при некардиальных операциях у больных с высоким кардиальным риском, т. е. в тех клинических ситуациях, где высоковероятны осложнения, обусловленные ишемически реперфузионным повреждением миокарда (ИРПМ) [19].

Пристальное внимание на необходимость дополнительных мер по защите оперируемого сердца обратил внимание в 1972 г. американский хирург D. A. Cooley. Он описал «ишемическую контрактуру» сердца (феномен «каменного сердца»), иногда осложняющую аортальное протезирование, аортокоронарное шунтирование (АКШ) и операции у больных с предсуществующей ХНК. Автор подчеркнул недостаточную эффективность стандартных мер по защите миокарда и предложил перед основным этапом операции дополнительно внутривенно вводить β -адреноблокатор пропранолол. С тех пор проблема адьювантной фармакологической кардиопротекции в кардиохирургии неизменно остается в сфере профессиональных интересов как клиницистов, так и экспериментаторов.

Риск осложнений, обусловленных ИРПМ в некардиальной хирургии, начал привлекать особо пристальное внимание значительно позже, в течение последних 10 лет. Прежде всего это обусловлено стремительным увеличением числа операций, выполняемых больным пожилым и старческого возраста с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС). Вместе с тем вполне вероятным считают развитие ИРПМ и у лиц без атеросклеротического поражения коронарных артерий. Указывают, что периоперационные кардиальные осложнения являются серьезной угрозой для здоровья 312 млн человек во всем мире, которым ежегодно выполняют обширные операции. Опубликованы статистические данные о том, что среди 100 млн взрослых в возрасте ≥ 45 лет, которым во всем мире ежегодно выполняют обширные некардиальные операции, 3 млн переносят периоперационный инфаркт миокарда (ИМ). Более того, в Четвертом универсальном определении ИМ, принятом в 2018 г. [18], периоперационное повреждение миокарда (с развитием или без развития ИМ) в некардиальной хирургии выделено в отдельный вариант поражения сердечной мышцы. В период с 2009 по 2018 г. опубликован ряд национальных и международных клинических рекомендаций, в которых фармакологическую кардиопротекцию рассматривают в качестве важного компонента «риск-снижающей стратегии», реализация которой необходима у больных с повышенной вероятностью кардиальных осложнений [1, 9, 15].

Этиопатогенез ишемически реперфузионно-повреждения миокарда в периоперационный период. Прежде всего рассмотрим общие этиопатогенетические механизмы ИРПМ, реализация которых возможна и при некардиальных, и при кардиохирургических операциях. Ведущее место среди таких механизмов занимает дисбаланс доставки и потребления кислорода в миокарде (ишемический дисбаланс), который может возникать у больных с различным состоянием коронарных артерий: при выраженном стенотическом поражении, при коронарораспазмах и микроциркуляторной дисфункции, эмболиях коронарных артерий, а также при интактных коронарных артериях. Факторами, предрасполагающими к ишемическому дисбалансу в периоперационный период, являются: тахикардия, выраженная артериальная гипертензия или гипотензия, брадикардия, гипоксемия, тяжелая анемия, коронароартериоспазм, электролитные расстройства, ацидоз, шок и др. В результате может возникнуть как преходящая ишемия миокарда, так и ИМ 2-го типа [18].

У больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, в том числе при гемодинамически незначимых стенозах, может развиваться ИМ 1-го типа [18]. Это осложнение является результатом разрыва или эрозии нестабильной атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом коронарной артерии. Особенностью нестабильной бляшки является большое липидное ядро, содержа-

щее тромбогенные липиды, макрофаги и цитокины. Различные факторы оперативного вмешательства (системное воспаление, цитокиновый дисбаланс, эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция и др.) могут спровоцировать разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки и тромбоз коронарной артерии. Наконец, в периоперационный период может развиваться ИМ 3-го типа, который классифицируется как внезапная смерть на фоне появления на ЭКГ свежих ишемических изменений, фибрилляции желудочков или других признаков ишемии миокарда. Кроме того, ИРПМ или ИМ являются ведущей причиной острой сердечной недостаточности (СН) [9].

В кардиохирургии к рассмотренным этиопатогенетическим механизмам добавляется специфическая особенность. Основной этап большинства кардиохирургических операций с искусственным кровообращением (ИК) выполняют на остановленном сердце в условиях пережатия аорты и временного прекращения коронарного кровотока. Остановка сердца необходима для создания неподвижного и «сухого» операционного поля, а также для профилактики воздушной эмболии из вскрытых полостей сердца.

Развитие принципов защиты сердца во время кардиохирургических операций началось в 1950-х годах, когда D. G. Melrose описал «плановую» остановку сердца с помощью гиперкалиемической крови, а C. R. Lam использовал термин «кардиоплегия», описав ацетилхолиновую остановку сердца при коррекции врожденного порока сердца в условиях ИК. В последующем проводили активные исследования в области защиты миокарда, тем не менее полного удовлетворения результаты применения различных методик, в том числе с использованием специальных фармакологических агентов, до настоящего времени не обеспечили.

Основные принципы кардиоплегии в достаточной степени разработаны. Она должна обеспечить:

- уменьшение потребности в O_2 (за счет асистолии и в большинстве методик – гипотермии);
- профилактику ацидоза (за счет внеклеточных или внутриклеточных буферов);
- уменьшение кальциевой перегрузки (за счет цитрата или блокаторов кальциевых каналов);
- уменьшение отека (за счет маннитола, глюкозы, полиглюкина, ограничения давления при инфузии);
- поддержание доставки и использования O_2 и субстратов, оптимизацию метаболизма (за счет оксигенации, использования крови, глюкозы, фосфокреатина, аминокислот, тепловой индукции и реперфузии и др.).

Использование тех или иных компонентов и методических приемов, как правило, обеспечивает профилактику ИРПМ во время основного этапа вмешательства. Тем не менее кардиоплегия может быть недостаточно эффективна вследствие:

- плохих условий доставки раствора при выраженных стенозах коронарных артерий, аномалиях

последних, при сбросе кардиоплегического раствора через аортальный клапан;

- гипертрофии, сопровождающейся возникновением несоответствия между сосудистым руслом и массой гипертрофированного миокарда;
- выраженного некоронарного кровотока у больных ИБС, при выраженной гипертрофии миокарда (аортальный стеноз) и др.;
- различных технических проблемах и несоблюдении методики кардиopleгии.

При недостаточной эффективности кардиopleгии важнейшая роль адекватной кардиопротекции не вызывает сомнений [19]. Кроме того, дополнительная защита сердца может быть показана при повышенной нагрузке на биоэнергетику и метаболизм миокарда, например при использовании симпатомиметических кардиотоников. Известно, что даже неосложненные кардиохирургические операции с применением эффективной кардиopleгической защиты неизбежно сопровождаются выбросом из миокарда маркеров его повреждения (кардиоспецифические тропонины, МВ-фракция креатинкиназы).

Таким образом, вполне закономерен постоянный интерес исследователей к возможности адекватной кардиопротекции за счет тех или иных фармакологических агентов. Ниже рассмотрим актуальную в настоящее время информацию об эффективности различных препаратов в некардиальной хирургии и при операциях на открытом сердце. Перечень таких фармакологических агентов в достаточной степени ограничен и постоянно корректируется в соответствии с новейшими данными и включает галогенсодержащие ингаляционные анестетики (ИА), β -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов, статины, нитраты, α_2 -агонисты, ангибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и сартаны, левосимендан, фосфокреатин и глюкозо-инсулин-калийевую (ГИК) смесь.

Следует отметить, что в реальной клинической практике препараты некоторых из 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 значимо варьируются. Большинство препаратов, за исключением ГИК-смеси, используются и в некардиальной, и в кардиальной хирургии. Начнем с анализа кардиопротекции, вызываемой ИА, так как идея, обеспечивая общую анестезию, одновременно обеспечить эффективную защиту кардиомиоцита, запустив комплекс биохимических процессов, повышающих устойчивость клетки к ишемии, представляется анестезиологам-реаниматологам максимально привлекательной. Один из активных исследователей проблемы анестетической кардиопротекции S. de Hert в 2018 г. назвал свою тематическую редакционную статью

«Анестетическое прекондиционирование: нашли ли мы Святой Грааль периоперационной кардиопротекции?» [12].

Галогенсодержащие ингаляционные анестетики. Не вызывает сомнений, что возможным механизмом интраоперационной кардиопротекции при поддержании анестезии современными ИА (прежде всего севофлуран и десфлуран) является анестетическое прекондиционирование – метаболическая адаптация миокарда к ишемическому повреждению [16]. Этот эффект возникает в результате ряда внутриклеточных процессов:

- открытие АТФ-зависимых калиевых каналов (K^+ -АТФ-каналы) митохондрий;
- выработка «сигнальных» количеств активных форм кислорода;
- фосфорилирование гликоген-синтазы-киназы-3 β ;
- фосфорилирование протеинкиназы-C;
- угнетение внутриклеточных ферментных каскадов, реализующих реперфузионное повреждение;
- профилактика апоптоза и др.

Считают, что сходные механизмы могут лежать в основе защиты миокарда во время реперфузии (анестетическое посткондиционирование). Реализация кондиционирования требует подачи определенных концентраций анестетика, что не всегда приемлемо для реальных клинических условий.

Вместе с тем важным механизмом кардиопротекции при поддержании анестезии современными галогенсодержащими ИА является их дозозависимый гемодинамический эффект. Последний у современных препаратов, подаваемых в клинически эффективных концентрациях, заключается в снижении постнагрузки без угнетения сократимости на фоне некоторого улучшения диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Вклад того или иного механизма в кардиопротекторные эффекты ИА остается предметом дискуссии.

Некардиальные операции. Отечественные исследователи продемонстрировали значимость применения ИА у больных высокого кардиального риска для снижения частоты острой СН и общей летальности в течение года после различных некардиальных операций. Многочисленные рандомизированные клинические исследования и метаанализы не дали однозначного ответа на вопрос о роли анестетического прекондиционирования в снижении летальности и риска осложнений, обусловленных ИРПМ. Следствием этого является неоднородность рекомендаций по использованию ИА у больных с высоким кардиальным риском: опубликованы рекомендации по использованию ИА в рамках «кондиционирующей» миокард стратегии и рекомендации по отсутствию у ИА доказанных преимуществ в рассматриваемой клинической ситуации. Тем не менее эксперты единодушно указывают на целесообразность применения ИА в отсутствие гемодинамических противопоказаний у больных ИБС с

сохранной фракцией изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) при прогнозируемом риске ИРПМ.

Кардиохирургические операции. ИА включены в зарубежные рекомендации класса по выполнению реваскуляризации миокарда. Их считают показанными для облегчения ранней послеоперационной активизации больных, уменьшения частоты ишемии миокарда и снижения риска периоперационного ИМ у больных без снижения ФИЛЖ. В многочисленных клинических исследованиях и метаанализах были выявлены проявления кардиопротекции у больных, получавших ИА, в сравнении с больными, оперируемыми в условиях пропофол-фентаниловой анестезии: снижение выброса в кровь кардиоспецифического тропонина, лучший уровень гемодинамики после ИК, уменьшения частоты ишемии миокарда и ИМ. Реже указывали на снижение летальности. Тем не менее вопрос о том, чем детерминированы благоприятные эффекты: каскадом биохимических процессов, запущенных в миокарде с помощью ИА, или гемодинамической стабильностью, обеспечивающей профилактику ишемического дисбаланса, остается открытым. Не дали однозначных результатов и попытки улучшить защиту миокарда во время ИК за счет подачи ИА в контур аппарата ИК [8]. При использовании этого методического приема, кроме того, следует тщательно соблюдать ряд технических требований и ограничений, обусловленных устройством оксигенатора [11].

В марте 2019 г. опубликованы результаты обширного многоцентрового исследования, включившего 5 400 больных и показавшего, что использование ИА в схеме анестезиологического обеспечения АКШ в условиях ИК не обеспечивает снижения годичной летальности и каких-либо проявлений кардиопротекции в сравнении с пропофол-фентаниловой анестезией.

Бета-адреноблокаторы. Современные селективные антагонисты β_1 -адренергических рецепторов характеризуются максимальной избирательностью, короткой или средней продолжительностью действия. Механизм кардиопротекции в основном включает:

- 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 β_1 -цАМФ-зависимого внутриклеточного биохимического каскада;
- восстановление сниженного (на фоне выраженной гиперкатехоламинемии) сродства β -адренорецепторов к катехоламинам.

Некардиальные операции. Доказательные рекомендации в настоящее время единодушно сводятся к тому, что больные, принимающие пероральные

формы β -адреноблокаторов, должны продолжать их прием в периоперационный период [1, 15].

Предоперационное начало приема β -адреноблокаторов может быть показано только при хирургических вмешательствах высокого риска, прежде всего сосудистых, у больных с диагностированной ИБС и повышенным кардиальным риском. При этом терапию следует начинать в интервале от 30 до 2 сут до операции, используя маленькие дозы и титруя эффект. Целевыми значениями являются частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое 60–70 мин⁻¹ при систолическом артериальном давлении (АДс) более 100 мм рт. ст. Препаратами выбора для перорального назначения считают селективные антагонисты β_1 -адренергических рецепторов без собственной симпатомиметической активности – атенолол и бисопролол. Определенный диссонанс в устоявшиеся представления о пользе β -адреноблокаторов при сосудистых операциях вносят данные обширного когортного исследования американских авторов, результаты которого опубликованы в 2018 г., включившего 11 875 больных, которым выполнили вмешательства по поводу критической ишемии нижних конечностей. По данным этого исследования, предоперационная β -адренергическая блокада повышает риск 30-суточной летальности, инсульта и ИМ.

Отдельные современные рекомендации вообще подвергают сомнению целесообразность начала приема β -адреноблокаторов в предоперационный период. Имеется ряд контраргументов к их использованию. Показано, что эти препараты могут повышать летальность у больных с низким кардиальным риском. Адренергическая блокада препятствует адекватной компенсаторной реакции в ответ на кровотечение, повышает риск гемодинамически значимой брадикардии. Возможны и другие побочные эффекты: гипотензия, бронхоспазм, декомпенсация СН (СИ).

Есть основания полагать, что указанные осложнения могут реализовываться и при интраоперационном назначении внутривенных форм β -адреноблокаторов (пропранолол, метопролол, эсмолол). Данные об эффективности профилактического назначения этих препаратов для предупреждения ИРПМ или ИМ отсутствуют.

Кардиохирургические операции. β -адреноблокаторы включены в различные зарубежные рекомендации в качестве компонента предоперационного лечения ИБС, обеспечивающего профилактику ишемического дисбаланса в миокарде. В этом случае отменять эти препараты перед операцией не следует. Есть данные, что β -адреноблокаторы при выполнении реваскуляризации миокарда обеспечивают уменьшение частоты периоперационной ишемии и снижение госпитальной летальности у больных с ФИЛЖ > 30%. Эти препараты считают непоказанными у больных с ФИЛЖ < 30%. Ранее обсуждали возможность назначения отдельных видов β -адреноблокаторов (соталол) непосредственно перед операцией для снижения ри-

ска фибрилляции предсердий. В настоящее время рекомендаций по реализации такой тактики при реваскуляризации миокарда нет. При других кардиохирургических операциях результаты применения этих препаратов варьируются и продолжают изучаться. Неоднократные попытки включить β -адреноблокаторы в состав кардиоплегических растворов также не обеспечили однозначных результатов, хотя интерес к этому аспекту использования препаратов сохраняется.

Блокаторы кальциевых каналов. Теоретически эффект некоторых блокаторов кальциевых каналов на баланс кислорода в миокарде благоприятен. Однако роль препаратов этой неоднородной фармакологической группы для снижения риска ИРПМ 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.);
- препараты, уменьшающие ЧСС (верапамил, дилтиазем), по действию во многом сходные с β -адреноблокаторами.

Некардиальные операции. В соответствии с последними зарубежными рекомендациями, блокаторы кальциевых каналов не относятся к препаратам с доказанной эффективностью в снижении риска ИРПМ. Их применение не считают показанным, а прием нифедипина рекомендуют исключать [15]. Назначение любых блокаторов кальциевых каналов не показано у больных с ХНК и систолической дисфункцией ЛЖ. Целесообразность продолжения или начала их приема перед операцией может рассматриваться редко: при непереносимости β -адреноблокаторов у больных с высоким риском кардиальных осложнений, а также у больных с вазоспастической стенокардией.

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

Кардиохирургические операции. Блокаторы кальциевых каналов при операциях с ИК не рекомендованы в качестве стандартной меры кардиопротекции, хотя предпринимаются попытки включать их в состав кардиоплегических растворов (см. выше). Результаты метаанализа, опубликованные в 2018 г., продемонстрировали, что периперационная инфузия дилтиазема при выполнении реваскуляризации миокарда может обеспечить дополнительную кардиопротекцию, снижает частоту ИМ, эпизодов острой ишемии миокарда и фибрилляции предсердий в послеоперационный период. При других кардиохирургических операциях результаты применения этих препаратов неоднозначны и продолжают изучаться. Вполне вероятно, что профилактическое

назначение любых блокаторов кальциевых каналов не показано у больных с ФИЛЖ < 30% и при ХНК.

Статины. Назначение статинов считают эффективной мерой снижения ИРПМ при некардиальных, особенно сосудистых операциях [7]. Эти препараты обладают противовоспалительным, эндотелий-стабилизирующим и антиоксидантным эффектами, они предотвращают прогрессирование атероматозных бляшек, вызывают их стабилизацию и регресс. В этой связи препараты представляются эффективной мерой профилактики периперационных ИМ 1-го типа. Вместе с тем для развития положительных эффектов статинов на эндотелий и гемостаз требуется не менее 3 сут.

Некардиальные операции. В ряде исследований показано, что статины снижают частоту периперационной ишемии миокарда, концентрацию тропонина, выраженность окислительно-нитрозинового стресса и частоту кардиальных осложнений у больных, которым выполняются сосудистые операции. Однако результаты современных исследований по влиянию периперационных статинов на госпитальную летальность, в том числе от кардиальных осложнений, в достаточной степени противоречивы. Вместе с тем препараты могут вызывать некоторые осложнения. Возможность наиболее опасной из последних – печеночной дисфункции – у некардиохирургических больных не доказана.

Статины включены в соответствующие зарубежные рекомендации, но с ограниченными показаниями. Однозначно у больных, принимающих статины, прием этих препаратов должен быть продолжен в периперационный 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 1 нед., а лучше за 2 нед. до вмешательства, причем прием должен продолжаться не менее месяца после операции. Вместе с тем в несосудистой хирургии, в том числе высокого риска, однозначные данные, подтверждающие эффективность предоперационного назначения статинов, до настоящего времени отсутствуют.

Кардиохирургические операции. На протяжении предшествующих 5 лет периперационный прием статинов стали считать фактором снижения риска осложнений при АКШ [10]. Есть рекомендации по началу их приема непосредственно перед операцией реваскуляризации миокарда. Однако в последнее время начала накапливаться информация о возможной связи периперационного назначения статинов и острого почечного повреждения, осложняющего операции с ИК [7]. Целесообразность назначения статинов кардиохирургическим больным без ИБС не рассматривается.

Нитраты. Нитраты, несомненно, относятся к препаратам, способным купировать острую ишемию миокарда за счет комплексного воздействия на детерминанты производительности сердца и коронарного кровотока. Нитроглицерин обеспечивает:

- снижение преднагрузки, уменьшение систолического напряжения миокарда и постнагрузки;
- восстанавливает баланс коронарного кровотока, дилатирует коронарные артерии (престенотические, стеноотические и постстенотические сегменты);
- увеличивает субэндокардиальный кровоток за счет снижения левожелудочкового диастолического давления;
- предупреждает коронароартериоспазм;
- действует как субстрат для NO-зависимых процессов (вазодилатация, снижение агрегации тромбоцитов) при эндотелиальной дисфункции.

Внутривенная инфузия нитратов в периоперационный период легко реализуема.

Некардиальные операции. Отношение к профилактическому назначению нитратов при некардиальных операциях в настоящее время отрицательное. Если 5 лет назад профилактическое назначение этих препаратов еще допускалось, то в настоящее время подчеркивают, что рутинное периоперационное назначение нитратов для снижения риска ИРПМ и ИМ неэффективно, не показано и может увеличивать риск гемодинамических нарушений. Синергизм эффектов нитратов и анестетиков и/или нейроаксиальных блокад на преднагрузку может resultироваться в стойких гемодинамических нарушениях, артериальной гипотензии и тахикардии, что может вызвать или усугубить ишемию миокарда.

Кардиохирургические операции. Введение нитратов с целью профилактики ИРПМ во время различных кардиохирургических операций в настоящее время не рекомендовано. Согласно данным метаанализа, опубликованным в 2018 г., периоперационная инфузия нитратов при выполнении реваскуляризации миокарда не обеспечивает дополнительную кардиопротекцию, практически не снижает частоту ИМ, эпизодов острой ишемии миокарда и фибрилляции предсердий.

Агонисты α_2 -адренорецепторов. Потенциальный кардиопротекторный эффект препаратов этой группы связывают с комплексом эффектов, зарегистрированных в клинических и экспериментальных исследованиях:

- симпатоллизом, проявлениями которого являются урежение ЧСС, умеренное снижение артериального давления 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.

Обсуждая возможность адьювантной фармакологической кардиопротекции с помощью агонистов α_2 -адренорецепторов, следует помнить, что в настоящее время в России зарегистрированы два препарата этой группы, имеющие внутривенную форму: частичный агонист α_2 -адренорецепторов клофелин и селективный – дексмететомидин. Фармакодинамика их существенно отличается. Единственным официальным показанием к внутривенному назначению клофелина являются гипертонические кризы. Большие надежды на эффективную кардиопротекцию связывали с более современным селективным агонистом α_2 -адренорецепторов – дексмететомидином [3].

Некардиальные операции. Ранее считали, что назначение различных агонистов α_2 -адренорецепторов во время и после некардиальных оперативных вмешательств снижает летальность больных и периоперационную ишемию миокарда; после сосудистых операций регистрировали снижение частоты периоперационных ИМ. Однако в Кохрейновском обзоре 2018 г. не удалось отметить каких-либо положительных влияний периоперационного назначения агонистов α_2 -адренорецепторов на госпитальную летальность, частоту ИРПМ и ИМ. Более того, отметили, что применение этих препаратов повышает риск клинически значимой брадикардии и артериальной гипотензии. Последние метаанализы, посвященные конкретно дексмететомидину, также не выявили снижения госпитальной летальности, частоты периоперационной ишемии и ИМ. Дексмететомидин, так же как и другие агонисты α_2 -адренорецепторов, повышал риск брадикардии и артериальной гипотензии [13].

Назначение агонистов α_2 -адренорецепторов с целью кардиопротекции в настоящее время считают однозначно не показанным, что не исключает применения этих препаратов по другим показаниям.

Кардиохирургические операции. Целесообразность назначения дексмететомидина в качестве кардиопротектора остается неясной, хотя изучение этого вопроса продолжается в достаточной степени активно. Показано благоприятное в целом влияние дексмететомидина на различные показатели послеоперационного периода и общие осложнения кардиохирургических вмешательств. Вместе с тем результаты последнего Кохрейновского обзора по проблеме не выявили урежения частоты ИМ и снижения летальности от всех причин у больных, получавших препарат [13]. Использование последнего снижало частоту эпизодов ишемии миокарда, но повышало риск брадиаритмий.

Вполне отчетливый кардиопротекторный эффект дексмететомидина (снижение частоты ишемии миокарда, уменьшение уровня кардиоспецифического тропонина и более редкое возникновение гипокинезов ЛЖ при эхокардиографическом исследовании) выявлен при операциях высокого риска по поводу торакоабдоминальных аневризм аорты, выполняемых без ИК. Можно предположить, что

кардиопротекторный эффект, обусловленный симпатоллизом, лучше проявляется в клинических ситуациях, когда не используется ИК и кардиоплегия, а кровообращение постоянно поддерживается самостоятельной работой сердца.

Ингибиторы АПФ и сартаны (антагонисты рецепторов ангиотензина II). Препараты этих групп, имеющих значительное фармакодинамическое сходство, широко используют не только при гипертонической болезни, но и для лечения ХНК, т. е. по идентичным показаниям у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которым выполняют *некардиальные* и *кардиохирургические операции* [6]. Если в предоперационный период ингибиторы АПФ или сартаны, снижая общее периферическое сопротивление, оказывают опосредованный улучшение функции ЛЖ кардиопротекторный эффект, то в интраоперационный период ингибирование системы ренин – ангиотензин – альдостерон становится ятрогенным фактором. Поэтому следует обсуждать не столько кардиопротекцию, обеспечиваемую этими препаратами, сколько оптимальные сроки их отмены в периоперационный период.

Предоперационное использование ингибиторов АПФ и сартанов значимо повышает риск выраженной артериальной гипотензии после индукции общей анестезии, особенно у больных, получающих β -адреноблокаторы; чувствительность к вазопрессорным препаратам при этом может быть снижена. Непосредственное предоперационное начало приема препаратов этой группы не оказывает благоприятного эффекта на результаты различных оперативных вмешательств, более того, в ряде клинических ситуаций может повышать риск летальности. Если есть показания, ингибиторы АПФ могут быть назначены гемодинамически стабильным больным с ХНК и дисфункцией ЛЖ не менее чем за неделю до некардиальной операции.

В настоящее время рекомендуют временное (за 24 ч) прекращение приема ингибиторов АПФ и сартанов перед некардиальными и кардиохирургическими операциями у больных, которые получают эти препараты [10]. У больных с ХНК и дисфункцией ЛЖ прием этих препаратов может быть возобновлен в послеоперационный период, если нет противопоказаний и обеспечен тщательный мониторинг.

В самое последнее время средством первого ряда при лечении ХНК стал комбинированный препарат валсартан/сакубитрил. Однако обоснованных рекомендаций по тактике его периоперационного применения пока нет. Есть основания считать, что вышеприведенные рекомендации по использованию ингибиторов АПФ и сартанов будут справедливы и в отношении валсартана/сакубитрила.

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 отсроченно и является продолжительным за счет активности длительно существующих метаболитов. Кроме того, левосимендан, открывая K^+ -АТФ-каналы, вызывает вазодилатацию. Эффекты левосимендана обусловлены несколькими механизмами, среди которых:

- оптимизация кардиогемодинамики – улучшение инотропизма без повышения потребности миокарда в кислороде;
- улучшение миокардиального аэробного метаболизма;
- фармакологическое прекондиционирование (улучшение переносимости ишемии), развивающееся за счет открытия K^+ -АТФ-каналов митохондрий;
- противовоспалительный эффект и др.

Для наступления эффекта левосимендана необходимо не менее 6–12 ч, поэтому его введение должно выполняться до операции. При введении левосимендана возможны побочные эффекты (артериальная гипотензия и тахикардия). У препарата есть противопоказания: стенозы клапанов сердца, некоторые тахикардии и др. Безопасное его использование требует соблюдения ряда условий:

- перевод больных в отделение реанимации и интенсивной терапии (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.

Некардиальные операции. У больных с резко сниженной ФИЛЖ, которым планируют некардиальные операции низкого и среднего рисков, предоперационная подготовка с помощью левосимендана сопровождается повышением сердечного индекса, снижением системного сосудистого сопротивления, улучшением эхокардиографических показателей и снижением уровня натрийуретического пептида В-типа. Отечественные авторы показали, что такая подготовка сокращает потребность в периоперационном назначении симпатомиметических кардиотоников, сокращает время пребывания больных в ОРИТ и сроки госпитализации в целом. Препарат включен в отдельные национальные рекомендации по оптимизации лечебной тактики при некардиальных операциях. При этом подчеркивается целесообразность предоперационного назначения левосимендана больным со сниженной ФИЛЖ, прежде всего с целью фармакологического прекондиционирования. Однако представляется, что у больных с тяжелой ХНК, которым планируют

некардиальные операции, инотропный эффект, оптимизация гемодинамики и профилактика снижения сердечного выброса и ишемического дисбаланса могут играть не меньшую роль в снижении риска ИРПМ, чем эффект фармакологического прекондиционирования. Специфические кардиопротекторные эффекты препарата нуждаются в дальнейших исследованиях.

Кардиохирургические операции. В кардиохирургии накоплен большой положительный опыт применения левосимендана. В обзоре метаанализов, опубликованном в 2016 г., подчеркивается, что в мировой литературе на основании более чем 6 000 наблюдений установлено, что назначение левосимендана в различных клинических ситуациях снижает летальность. Препарат включен в качестве эффективного инотропного средства в международные рекомендации по диагностике и лечению СН.

В течение последних лет выполнен ряд метаанализов и рандомизированных клинических исследований, результаты которых показали кардиопротекторные эффекты левосимендана, которые проявляются снижением прироста кардиоспецифического тропонина, улучшением показателей центральной гемодинамики, снижением частоты аритмий, сокращением сроков госпитализации и уменьшением летальности у больных со сниженной ФИЛЖ, которым выполняют АКШ. Однако вопрос о том, с чем связана кардиопротекция, с улучшением функции миокарда и условий для коронарной перфузии или с эффектом фармакологического прекондиционирования, остается открытым.

Предпринятые в самые последние годы попытки расширить показания к назначению левосимендана с профилактической и лечебной целью не выявили снижения летальности в смешанной популяции кардиохирургических больных. Однако эффективность препарата у больных с нарушенной систолической функцией ЛЖ сомнений не вызывает [4].

Фосфокреатин. Экзогенный фосфокреатин как препарат для адьювантной кардиопротекции в различных клинических ситуациях используется в России более 30 лет [5]. Однако лишь недавно опубликованы результаты метаанализа, подтвердившего эффективность применения препарата в смешанной популяции кардиологических и кардиохирургических больных. Продемонстрированы снижение общей летальности, частоты тяжелых аритмий и потребности в назначении симпатомиметических препаратов.

Кардиопротекторное действие фосфокреатина обусловлено:

- внутриклеточным эффектом как макроэргического соединения, обеспечивающего ресинтез аденозинтрифосфата;
- регулирующим влиянием на сарколеммальные ферментные системы, обеспечивающие метаболизм адениннуклеотидов и поддержание внутриклеточной концентрации аденозинмонофосфата (внеклеточное действие препарата);

- внутриклеточным эффектом небольших количеств фосфокреатина или его метаболита креатина на митохондрий-ассоциированные сигнальные пути, ответственные за биоэнергетику клетки и апоптоз;
- поддержанием целостности сарколеммы кардиомиоцита за счет предупреждения деградации фосфолипидов, разрушения гликокаликса и накопления лизофосфоглицеридов.

Кардиопротекторные эффекты экзогенного фосфокреатина особенно отчетливо проявляются на фоне ИРПМ и ИМ, т. е. именно тогда, когда максимально необходима дополнительная защита сердца.

Некардиальные операции. Опыт применения экзогенного фосфокреатина у больных высокого риска, которым выполняют некардиальные оперативные вмешательства, остается ограниченным, хотя при сосудистых и онкологических операциях выявлены его несомненные кардиопротекторные эффекты. Учитывая хорошую переносимость препарата, отсутствие побочных эффектов и простоту его применения в периоперационный период, фосфокреатинную кардиопротекцию можно считать перспективной в этой клинической ситуации.

Кардиохирургические операции. Экзогенный фосфокреатин, добавленный к различным кардиоплегическим растворам, обеспечивает отчетливое усиление кардиопротекции, что проявляется на биохимическом, ультраструктурном и функциональном уровне. Повышение частоты спонтанного восстановления синусового ритма после снятия зажима с аорты, снижение интенсивности инотропной поддержки и тяжелых аритмий, а также уменьшение выброса в кровь МВ-фракции креатинкиназы при назначении фосфокреатина нашли свое подтверждение в метаанализе 2017 г.

В самые последние годы показано, что у детей, оперированных с ИК по поводу сложных врожденных пороков сердца, препарат обеспечил существенное снижение послеоперационных значений маркеров повреждения миокарда. У гериатрических больных при АКШ с ИК препарат оказал благоприятное влияние на антиоксидантные процессы, снизил выброс в кровь маркеров повреждения миокарда и обеспечил сохранность ультраструктуры миокарда, включая строение митохондрий.

В настоящее время у кардиохирургических больных, в том числе со снижением сократительных резервов миокарда, продолжают применять фосфокреатин как компонент интенсивной терапии [5]. Антиаритмические эффекты препарата подтверждены в Кохрейновском обзоре 2011 г.

Глюкозо-инсулиновая смесь. В начале 1960-х годов D. Sodi-Pallares с коллегами предприняли попытку обосновать назначение глюкозы, инсулина и калия при ИМ. Инфузия ГИК-смеси должна обеспечить электрическую стабильность миокарда, а также предоставить сердцу дополнительный метаболический субстрат. Инсулин служил, по мнению авторов, в основном «мессенджером» для ионов K^+ и глюкозы.

В настоящее время считают, что кардиопротекторный эффект ГИК-смеси объясняется:

- улучшением трансмембранного транспорта глюкозы через систему специфических переносчиков GLUT и улучшением утилизации глюкозы;
- уменьшением содержания неэтерифицированных жирных кислот в крови и в миокарде;
- уменьшением интра- и послеоперационной инсулинорезистентности, обусловленной гормональными, иммунными и другими факторами;
- активизацией анаплерозиса и реакций цикла Кребса;
- уменьшением системного воспаления;
- инсулин-детерминированной активацией внутриклеточных сигнальных путей и митохондрий-ассоциированных белков, повышающих жизнеспособность миокарда.

В *некардиальной хирургии* ГИК-смесь не рассматривают в качестве меры адьювантной кардиопротекции. В *кардиохирургии*, несмотря на более чем 50-летний опыт применения, эффективность ГИК-смеси остается предметом дискуссий [2]. Метаанализ 2015 г. не выявил кардиопротекторных эффектов методики при выполнении АКШ с ИК.

Самое последнее одноцентровое рандомизированное клиническое исследование, законченное в 2018 г., продемонстрировало, что назначение ГИК-смеси в предперфузионный период АКШ или аортальных протезирований у больных умеренного и высокого рисков обеспечивает уменьшение проявлений посткардиотомной дисфункции сердца, улучшение показателей сократимости ЛЖ, уменьшение

выброса кардиоспецифического тропонина, снижение частоты сердечно-сосудистых и дыхательных осложнений, сокращение сроков госпитализации в ОРИТ и в стационаре [14].

В связи с изложенным возможен новый виток интереса к использованию ГИК-смеси для адьювантной кардиопротекции при операциях с ИК.

Заключение

Таким образом, проблема фармакологической кардиопротекции не теряет актуальности. Отличительными ее чертами являются не только постоянно углубляющийся уровень исследований, но и частое появление новых гипотез, концепций, фармакологических агентов и методических подходов. Некоторые из них результативны не только в новых патофизиологических представлениях, но и в повышении безопасности сложных операций и процедур. Спектр препаратов, обеспечивающих кардиопротекцию в различных клинических ситуациях, постоянно меняется в соответствии с новейшими данными, причем нередко возобновляется интерес к давно известным лечебным мерам, а представления о максимальной эффективности уступают место сдержанному отношению к тем или иным лекарственным средствам. Обновление научной информации по проблеме является важным условием профессиональной компетентности анестезиологов-реаниматологов и повышения эффективности медицинской помощи при некардиальных операциях у больных с высоким кардиальным риском и в кардиохирургии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотских И. Б., Лебединский К. М., Григорьев Е. В. и др. Периоперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клинические рекомендации. В книге: Анестезиология-реаниматология. Клинические рекомендации / Под ред. И. Б. Заболотских, Е. М. Шифмана. - М.: GEOTAR-Media, 2016. - С. 54-89.
2. Козлов И. А., Клыпа Т. В. Глюкозоинсулиновая смесь как кардиопротектор в кардиологии и кардиохирургии (обзор) // Общая реаниматология. - 2017. - Т. 13, № 1. - С. 57-72. doi: 10.15360/1813-9779-2017-1-57-72.
3. Козлов И. А., Клыпа Т. В., Антонов И. О. Дексмететомидин как кардиопротектор в кардиохирургии (обзор) // Общая реаниматология. - 2017. - Т. 13, № 4. - С. 46-63. doi: 10.15360/1813-9779-2017-4-46-63.
4. Козлов И. А., Кричевский Л. А. Оценка эффективности левосимендана в кардиохирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2017. - Т. 14, № 4. - С. 81-82. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-81-82.
5. Козлов И. А., Яворовский А. Г. Экзогенный фосфокреатин как кардиопротектор в хирургии и интенсивной кардиологии. Аналитический обзор // Медицинский алфавит. - 2018. - Т. 1, № 9. - С. 18-27.
6. Ломиворотов В. В., Ефремов С. М., Абубакиров М. Н. и др. Стоит ли отменять препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в периоперационном периоде? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - Т. 15, № 3. - С. 56-61. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-3-56-61.

REFERENCES

1. Zabolotskikh I.B., Lebedinskiy K.M., Grigoriev E.V. et al. *Perioperatsionnoe vedenie bolnykh s soputstvuyushey ishemicheskoy boleznyu serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii. V knige: Anesteziologiya-reanimatologiya. Klinicheskie rekomendatsii.* [Peri-operative management of the patients with concurrent ischemic heart disease. Clinical recommendations. In: Anesthesiology and Intensive care. Clinical recommendations]. I.B. Zabolotskikh, E.M. Shifman, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, pp. 54-89.
2. Kozlov I.A., Klypa T.V. Glucose-insulin mixture as a cardiac protector in cardiology and cardiac surgery (review). *Obschaya Reanimatologiya*, 2017, vol. 13, no. 1, pp. 57-72. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2017-1-57-72.
3. Kozlov I.A., Klypa T.V., Antonov I.O. Dexmedetomidine as a cardiac protector in cardiac surgery (review). *Obschaya Reanimatologiya*, 2017, vol. 13, no. 4, pp. 46-63. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2017-4-46-63
4. Kozlov I.A., Krichevskiy L.A. Evaluation of levosimendan efficacy in cardiac surgery. *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2017, vol. 14, no. 4, pp. 81-82. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-81-82.
5. Kozlov I.A., Yavorovskiy A.G. Exogenous phosphocreatine as a cardiac protectors in surgery and intensive cardiology. Analytic review. *Meditsinsky Alfavit*. 2018, vol. 1, no. 9, pp. 18-27. (In Russ.)
6. Lomivorotov V.V., Efmeyev S.M., Abubakirov M.N. et al. Is it worth to discontinue drugs blocking the activity of renin-angiotensin-aldosterone system in the peri-operative period? *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 56-61. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-3-56-61

7. Ломиворотов В. В., Ефремов С. М., Абубакиров М. Н. и др. Стоит ли отменять статины в периоперационном периоде // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - Т. 15, № 4. - С. 86-90. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-86-90.
8. Молчан Н. С., Полушин Ю. С., Жлоба А. А. и др. Влияние анестезии с пролонгированным использованием десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения на функцию сердца при операциях аортокоронарного шунтирования // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2017. - Т. 14, № 4. - С. 23-31. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
9. Овезов А. М., Козлов И. А. Периоперационные кардиальные осложнения (повреждение миокарда, сердечная недостаточность) в некардиальной хирургии. Учебно-методическое пособие. МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. - М.: ООО «РИА "ФармЭтика"», 2019. - 71 с.
10. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS). Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 // Российский кардиологический журнал. - 2015. - Т. 118, № 2. - С. 5-81.
11. Чепурняк Е. Ю., Панов А. В., Локшин Л. С. Применение ингаляционных анестетиков во время искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2018. - Т. 15, № 4. - С. 70-75. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-70-75.
12. de Hert S., Moerman A. Anesthetic preconditioning: have we found the holy grail of perioperative cardioprotection? // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. - 2018. - Vol. 32, № 3. - P. 1135-1136. doi: 10.1053/j.jvca.2018.01.001.
13. Duncan D., Sankar A., Beattie W. S. et al. 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.
14. Ellenberger C., Sologashvili T., Krienbühl L. et al. Myocardial protection by Glucose-Insulin-Potassium in moderate- to high-risk patients undergoing elective on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial // Anesth. Analg. - 2018. - Vol. 126, № 4. - P. 1133-1141. doi: 10.1213/ANE.0000000000002777.
15. Gilbert-Kawai E., Montgomery H. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: European guidelines // Br. J. Hosp. Med. (Lond). - 2017. - Vol. 78, № 6. - P. 327-332. doi: 10.12968/hmed.2017.78.6.327.
16. Pagel P.S., Crystal G.J. The discovery of myocardial preconditioning using volatile anesthetics: a history and contemporary clinical perspective // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. - 2018. - Vol. 32, № 3. - P. 1112-1134. doi:10.1053/j.jvca.2017.12.029.
17. Santillo E., Migale M., Postacchini D. et al. Cardioprotection by Conditioning Mimetic Drugs // Antiinflamm Antiallergy Agents Med. Chem. - 2016. - Vol. 15, № 1. - P. 15-30. doi: 10.2174/1871523015666160719155122.
18. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // Eur. Heart J. - 2019. - Vol. 40, № 3. - P. 237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
19. Wagner R., Piler P., Gabbasov Z. et al. Adjuvant cardioprotection in cardiac surgery: update // Biomed Res Int., 2014, 2014:808096. doi: 10.1155/2014/808096.
7. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Abubakirov M.N. et al. Should statins be discontinued in the peri-operative period? *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 86-90. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-86-90
8. Molchan N.S., Polushin Yu.S., Zhloba A.A. et al. Impact of anesthesia with prolonged use of desflurane and sevoflurane on the cardiac function in coronary artery bypass graft surgeries with cardiopulmonary bypass. *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2017, vol. 14, no. 4, pp. 23-31. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31.
9. Ovezov A.M., Kozlov I.A. *Perioperatsionnye kardialnye oslozhneniya (povrezhdenie miokarda, serdechnaya nedostatochnost) v nekarzialnoy khirurgii. Uchebno-metodicheskoe posobie*. [Peri-operative cardiac complications (myocardial injury, heart failure) in non-cardiac surgery. Handbook]. Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, OOO RIA PharmEtika Publ., 2019, 71 p.
10. ESC/EACTS work group on myocardial revascularization. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Rossiyskiy Kardilogicheskiy Zhurnal*, 2015, vol. 118, no. 2, pp. 5-81. (In Russ.)
11. Chepurnyak E.Yu., Panov A.V., Lokshin L.S. Use of inhalation anesthetics during cardiopulmonary bypass. *Vestnik Anesteziologii I Reanimatologii*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 70-75. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-70-75.
12. de Hert S., Moerman A. Anesthetic preconditioning: have we found the holy grail of perioperative cardioprotection? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2018, vol. 32, no. 3, pp. 1135-1136. doi: 10.1053/j.jvca.2018.01.001.
13. Duncan D., Sankar A., Beattie W.S. et al. 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.
14. Ellenberger C., Sologashvili T., Krienbühl L. et al. Myocardial protection by Glucose-Insulin-Potassium in moderate- to high-risk patients undergoing elective on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Anesth. Analg.*, 2018, vol. 126, no. 4, pp. 1133-1141. doi: 10.1213/ANE.0000000000002777.
15. Gilbert-Kawai E., Montgomery H. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: European guidelines. *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*, 2017, vol. 78, no. 6, pp. 327-332. doi: 10.12968/hmed.2017.78.6.327.
16. Pagel P.S., Crystal G.J. The discovery of myocardial preconditioning using volatile anesthetics: a history and contemporary clinical perspective. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2018, vol. 32, no. 3, pp. 1112-1134. doi:10.1053/j.jvca.2017.12.029.
17. Santillo E., Migale M., Postacchini D. et al. Cardioprotection by Conditioning Mimetic Drugs. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med. Chem.*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 15-30. doi: 10.2174/1871523015666160719155122.
18. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.*, 2019, vol. 40, no. 3, pp. 237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
19. Wagner R., Piler P., Gabbasov Z. et al. Adjuvant cardioprotection in cardiac surgery: update. *Biomed Res Int.*, 2014, 2014:808096. doi: 10.1155/2014/808096.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**Козлов Игорь Александрович**

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 15. E-mail: iakozlov@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:**Igor A. Kozlov**

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Faculty for Doctor's Professional Development. Build. 15, 61/2, Schepkina St., Moscow, 129110. Email: iakozlov@mail.ru