

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Кудаев Юрий Анатольевич

**ПРОФИЛАКТИКА КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ ПЛАНОВЫХ ОПЕРАЦИЯХ
НА АРТЕРИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

3.1.20 - кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Панов Алексей Владимирович

Санкт-Петербург

2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Сосудистые операции у больных ишемической болезнью сердца.....	13
1.1.1. Сравнительная характеристика открытых и эндоваскулярных сосудистых вмешательств.....	15
1.1.2. Клиническая оценка риска у больных ишемической болезнью сердца....	17
1.1.2.1. Стратификация риска в зависимости от вида хирургического вмешательства.....	17
1.1.2.2. Стратификация риска в зависимости от состояния пациента.....	18
1.1.3. Возможности предоперационной оценки риска сердечно-сосудистых осложнений.....	20
1.1.3.1. Оценка функционального статуса.....	20
1.1.3.2. Индексы оценки сердечно-сосудистого риска.....	21
1.1.3.3. Биомаркеры.....	23
1.1.4. Неинвазивные методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний..	24
1.1.4.1. Электрокардиография.....	24
1.1.4.2. Эхокардиография.....	25
1.1.4.3. Стресс-тесты.....	26
1.1.4.4. Компьютерная ангиография коронарных сосудов.....	29
1.1.5. Коронарная ангиография при подготовке больных к сосудистым хирургическим вмешательствам.....	30
1.2. Стратегии снижения риска кардиальных осложнений при сосудистых операциях у больных ишемической болезнью сердца.....	31
1.2.1. Реваскуляризация миокарда в профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.....	31
1.2.2. Оптимальная медикаментозная терапия у больных ишемической болезнью сердца при артериальных реконструкциях.....	33

1.2.2.1. Бета-адреноблокаторы.....	33
1.2.2.2. Статины.....	34
1.2.2.3. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II.....	35
1.2.2.4. Блокаторы медленных кальциевых каналов.....	36
1.2.2.5. Аспирин.....	37
1.2.2.6. Антикоагулянты.....	38
1.2.2.7. Антитромботическая терапия после открытой реваскуляризации нижних конечностей.....	39
1.3. Возможности применения никорандила.....	42
1.3.1. Фармакодинамика и фармакокинетика никорандила.....	42
1.3.2. Никорандил в лечении больных ишемической болезнью сердца.....	43
1.3.3. Никорандил при коронарных вмешательствах.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов.....	48
2.2. Дизайн исследования.....	52
2.3. Методы исследования.....	56
2.4. Статистические методы обработки полученных данных.....	57
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....	59
3.1. Распространенность мультифокального атеросклероза, факторов сердечно-сосудистого риска и степень их коррекции на догоспитальном этапе	59
3.2. Особенности медикаментозной терапии на догоспитальном этапе и ее модификации в госпитальном периоде.....	66
ГЛАВА 4. ПРИМЕНЕНИЕ НИКОРАНДИЛА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ БЕДРЕННО-	

ПОДКОЛЕННОМ ШУНТИРОВАНИИ	71
4.1. Фармакодинамические особенности предоперационного назначения никорандила	71
4.2. Результаты применения никорандила у больных ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании.....	74
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ.....	93
ВЫВОДЫ.....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Лечение заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) является одной из наиболее актуальных проблем в современном здравоохранении вследствие их широкой распространенности, высокого риска инвалидизации и летальных исходов [3, 4]. В свою очередь, ранняя диагностика и своевременное лечение позволяют увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить ее качество [11].

Сосудистые операции сопряжены с высоким риском кардиальных событий. У пациентов с атеросклерозом периферических артерий после реваскуляризации пораженного бассейна 30-дневное развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) достигает 21% [23]. Помимо непосредственной угрозы, больные с периоперационным повреждением и инфарктом миокарда (ИМ) имеют повышенный риск смерти в течение первого года после выписки из стационара вследствие развития сердечной недостаточности (СН), жизнеугрожающих аритмий и повторного ИМ [27]. Следует отметить, повреждение миокарда зачастую остается неverified ввиду отсутствия систематического скрининга маркеров повреждения в клинической практике, что приводит к недооценке частоты кардиальных осложнений и их отдаленных последствий [71]. Кроме того, пациенты с ЗАНК обычно имеют проявления мультифокального атеросклероза (МФА) с поражением нескольких артериальных бассейнов в различной степени и менее благоприятный прогноз [45]. Даже у больных без доказанной ишемической болезни сердца (ИБС) хирургические вмешательства на периферических артериях сопровождаются повышенной частотой периоперационного ИМ [36].

На протяжении последних лет в Российской Федерации проводится более 130 тысяч сосудистых операций в год [13]. Учитывая, что диагностически значимое периоперационное повышение уровня тропонина выявляется более чем у 20% больных [17], расчетный показатель случаев повреждения миокарда превышает

ежегодно 26 тысяч. Ситуация усугубляется высокой распространенностью ИБС и факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) [179].

В связи с тем, что превентивная реваскуляризация миокарда существенно не улучшает периоперационные исходы плановых некардиальных операций [130], а арсенал лекарственных средств для предупреждения ССО ограничен, существует необходимость поиска новых медикаментозных способов их профилактики при внесердечных хирургических вмешательствах высокого кардиального риска, к которым относят и артериальные реконструкции.

Особый интерес представляет применение в предоперационном периоде препаратов с непосредственным влиянием на метаболические процессы в кардиомиоцитах. Одним из их представителей является никорандил, который обладает фармакодинамической способностью повышать устойчивость миокарда к повторным эпизодам гипоксии за счет воспроизведения феномена ишемического прекондиционирования, обусловленного активацией АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий [153]. Кроме того, нитратоподобный эффект препарата посредством повышения уровня внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и расслабления гладкомышечных клеток (ГМК) способствует уменьшению преднагрузки [154].

Установлено, что образование оксида азота зависит от уровня субстрата NO-синтаз – аргинина (Арг), биосинтез которого осуществляется из цитруллина (Цит) [176]. Соотношение субстрата Арг и продукта синтазных реакций Цит при применении никорандила до настоящего времени не изучено. Влияние фармакотерапии на эти важнейшие метаболические функции является основным направлением изучения действия препарата. Поскольку от уровня общего гомоцистеина (оГци) зависит биодоступность окислов азота, с одной стороны, а с другой никорандил определенно влияет на вазомоторную функцию, изучение суммы окислов азота и изменений в соотношениях участников указанных реакций представляет весомый интерес. В связи с влиянием препарата на трансмембранный

транспорт, важным моментом является изучение перераспределения гомоцистеина (Гци) между плазмой крови и клетками. Известно, что Гци способствует ослаблению эндотелий-зависимой релаксации сосудов. В свою очередь, Гци в клетках находится в форме S-аденозилгомоцистеина (АдоГци), который при транспорте во внеклеточную среду переходит в свободный Гци, образующий смешанные дисульфиды как с белковыми тиоловыми остатками, так и с другими аминокислотами плазмы крови. Гци плазмы в свободном состоянии и определяемый в виде различных дисульфидов суммарно обозначается как оГци [177]. АдоГци оказывает ингибирующее действие на процессы переноса метильной группы аминокислоты метионина (Мет) к различным внутриклеточным субстратам, включая белки и нуклеиновые кислоты, оказывая влияние на эпигенетические процессы регуляции метаболизма и стабилизацию генома. Таким образом, от соотношения Мет/Гци напрямую зависит функциональное состояние клеток и их способность к репарации. Остается не изученным и их влияние на эндотелий-зависимую релаксацию при назначении никорандила.

На сегодняшний день получены данные о кардиопротективном эффекте препарата при стабильной ИБС [157, 158, 159, 160], чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) [161, 165] и коронарном шунтировании (КШ) [166], что определяет перспективы его использования у больных ИБС при плановых операциях на артериях нижних конечностей.

Учитывая повышение доступности хирургических методов лечения ЗАНК, немногочисленные и неоднозначные данные о медикаментозной коррекции факторов ССР и фармакологической кардиопротекции в периоперационном периоде у больных ИБС возрастает актуальность разработки организационных, методических и медикаментозных подходов к профилактике кардиальных осложнений.

Цель исследования

Оптимизация лечения больных ишемической болезнью сердца при плановых операциях на артериях нижних конечностей на основе анализа предоперационной подготовки, послеоперационного лечения и оценки эффективности применения пероральной формы никорандила перед хирургическим вмешательством.

Задачи исследования

1. Определить особенности предоперационной подготовки и послеоперационного лечения больных ишемической болезнью сердца, направленных на плановую реваскуляризацию нижних конечностей.

2. Оценить кардиопротективный эффект никорандила у больных ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании по динамике высокочувствительного сердечного тропонина, частоте развития ишемического повреждения и инфаркта миокарда.

3. Изучить фармакодинамические особенности никорандила на основе оценки динамики суммарного содержания оксидов азота, уровня аргинина, цитруллина, общего гомоцистеина и метионина в плазме крови у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании.

4. Провести оценку эффективности и безопасности предоперационного применения никорандила у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска и коморбидности при плановом бедренно-подколенном шунтировании.

5. Усовершенствовать протокол обследования и лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца на этапе подготовки к плановым операциям на артериях нижних конечностей.

Научная новизна

1. Пациенты с ишемической болезнью сердца, направляемые на плановую реваскуляризацию нижних конечностей, характеризуются неудовлетворительной

коррекцией факторов сердечно-сосудистого риска и отсутствием проведения адекватной медикаментозной терапии.

2. Показано, что предикторами кардиальных осложнений у больных ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании являются ожирение, атеросклероз брахиоцефальных артерий и наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Интраоперационное повреждение миокарда ассоциировано с фракцией выброса левого желудочка менее 50%.

3. Установлено, что у больных ишемической болезнью сердца применение никорандила в дозе 20 мг перед бедренно-подколенным шунтированием сопровождается повышением содержания субстрата NO-синтазных реакций – аргинина, уменьшением содержания цитруллина и увеличением соотношения аргинин/цитруллин. Применение никорандила за 2 часа до операции приводит к снижению частоты развития кардиальных осложнений, не сопровождается неблагоприятными побочными эффектами и значимой артериальной гипотензией.

Теоретическая и практическая значимость

1. Выявленные высокая распространенность факторов сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца, направляемых на реваскуляризацию нижних конечностей и их неудовлетворительный контроль определяют необходимость совершенствования лечебно-диагностических процессов и инструментов для маршрутизации изучаемой категории пациентов.

2. Установленные предикторы развития кардиальных осложнений (ожирение, атеросклероз брахиоцефальных артерий, наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, фракция выброса левого желудочка менее 50%) способствуют выделению группы пациентов высокого риска, нуждающихся в интенсификации мероприятий по контролю и предупреждению интраоперационных осложнений.

3. Снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании на фоне применения никорандила в дозе 20 мг за 2 часа до операции определяет целесообразность применения данного подхода для улучшения клинических исходов хирургического лечения заболеваний артерий нижних конечностей.

4. Разработана программа для электронных вычислительных машин «Алгоритм подготовки больных ишемической болезнью сердца к плановым внесердечным хирургическим вмешательствам (MedIBS)», которая предполагает персонализацию и оптимизацию протокола обследования и лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца, направляемых на плановую реваскуляризацию нижних конечностей.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа состоит из двух частей. Выполнен ретроспективный анализ историй болезни для изучения особенностей предоперационной подготовки и лечения пациентов, госпитализированных на плановую реваскуляризацию нижних конечностей, затем для оценки клинической эффективности, безопасности и метаболической активности применения никорандила у больных ишемической болезнью сердца при бедренно-подколенном шунтировании проведено проспективное рандомизированное исследование.

Спектр методов, использованных в исследовании, соответствует современному уровню обследования кардиологических больных. Применены современные методы статистической обработки данных, отвечающие поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с ишемической болезнью сердца, госпитализированные для реваскуляризации нижних конечностей, нуждаются в повышении эффективности

мероприятий по коррекции факторов сердечно-сосудистого риска, проведении адекватной гиполипидемической и антигипертензивной терапии.

2. У больных ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании ожирение, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз брахиоцефальных артерий и фракция выброса левого желудочка < 50% являются предикторами развития периоперационных кардиальных осложнений.

3. Назначение никорандила в разовой дозе 20 мг за 2 часа до бедренно-подколенного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца способствует повышению биодоступности субстрата NO-синтазных реакций, участвующих в патогенетических механизмах развития сердечно-сосудистых осложнений, приводит к снижению частоты развития неблагоприятных кардиальных событий и не сопровождается нежелательными клиническими проявлениями.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется достаточным количеством исследованных больных, использованием современных методов диагностики и статистической обработки, соответствующих цели и задачам работы, статистической значимостью полученных результатов.

Материалы диссертационной работы представлены на кардиологическом конгрессе «Российский национальный конгресс кардиологов 2019» (Екатеринбург, 2019), кардиологическом конгрессе «Российский национальный конгресс кардиологов 2021» (Санкт-Петербурге, 2021).

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 полнотекстовые статьи в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук».

Результаты исследования внедрены в практическую работу кардиологического отделения № 1 и в учебный процесс кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № АААА-А20-120092490045-8 «Разработка методов снижения риска коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановом хирургическом вмешательстве на периферических артериях и аорте».

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи научной работы, создан дизайн исследования, проведены сбор и систематизация материалов, определены выводы и практические рекомендации. Автор принимал участие в обследовании и подготовке больных к операции, а также их курации после хирургического вмешательства. Автором осуществлен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, проведена подготовка публикаций и докладов по проделанной работе.

Структура и объем диссертации

Объем диссертационной работы составляет 134 страниц машинописного текста, в том числе 18 таблиц и 18 рисунков. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Список литературы включает 179 источников, 11 российских и 168 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Сосудистые операции у больных ишемической болезнью сердца

ИБС остается ведущей причиной смертности в мире [1]. В России сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ежегодно становятся причиной более 1 млн летальных исходов [2]. Следует отметить, что не менее значимым клиническим проявлением атеросклероза является поражение артерий нижних конечностей, приводящее к развитию перемежающейся хромоты. В мире более 200 миллионов человек страдает заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК) с разной выраженностью клинических проявлений — от бессимптомных до тяжелой ишемии [3, 4]. За последнее десятилетие общее количество больных с диагностированным ЗАНК выросло более чем на 20%, что связывают с курением, дислипидемией, глобальным старением, ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП) [5, 6].

ЗАНК ассоциировано с существенным снижением функциональных возможностей пациентов, риском ампутации и увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности даже в отсутствие тяжелой ишемии конечностей [7, 8]. Через 5 лет у 20% пациентов с перемежающейся хромотой развивается ИМ или инсульт, а смертность составляет 10–15%, что дает основание считать ЗАНК эквивалентом ИБС по степени риска [9, 10]. Очевидно, что атеросклероз артерий нижних конечностей становится значимой социально-экономической проблемой.

Основными целями лечения ЗАНК являются улучшение прогноза пациента путем модификации образа жизни и факторов риска, применения антитромботической терапии, уменьшения выраженности симптомов с помощью лечебной физкультуры, фармакологических препаратов и реваскуляризации нижних конечностей [11, 12].

В РФ ежегодно проводится более 130 тысяч сосудистых операций, при этом рост количества артериальных реконструкций за последние пять лет составил 8,4%

[13]. Хирургические вмешательства на периферических артериях согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) относятся к внесердечным операциям промежуточного и высокого кардиального риска, при которых риск развития ИМ, инсульта либо смерти от сердечно-сосудистой патологии в течение 30 дней после операции, вне зависимости от наличия сопутствующей патологии, составляет 1-5% и более 5%, соответственно [14]. Уровень фатальных исходов вследствие сердечно-сосудистых причин при внекардиальных вмешательствах достигает 1,5%, а кардиальных осложнений – 3,5% [15]. Основным периоперационным осложнением является ИМ, летальность при котором составляет 15-25% [16]. Отмечено, что у 20% пациентов после операции верифицируется повреждение миокарда [17]. Несомненно, сосудистые операции – триггер кардиальных событий, так как приводят к нарушению гемодинамики, гиперкоагуляции, воспалению, симпатической стимуляции и кровотечениям, что предрасполагает к ишемическому повреждению кардиомиоцитов [18]. Ишемия миокарда является ведущей причиной 30-дневной летальности после сосудистых вмешательств, а ее диагностика затруднительна на фоне применения анальгетиков и отсутствия скрининга маркеров повреждения кардиомиоцитов [17, 19]. В связи с этим, крайне актуальной представляется проблема своевременной диагностики повреждения миокарда после внекардиальных хирургических вмешательств (*myocardial injury after non-cardiac surgery - MINS*), которое объединяет ИМ и ишемическое повреждение миокарда, не подпадающее под определение ИМ [20]. Таким образом, MINS – обусловленное ишемией повреждение кардиомиоцитов, возникающее во время или в течение 30 дней после операции и способное привести к некрозу миокарда, что имеет крайне важное прогностическое значение [19]. MINS следует считать любое повышение значения тропонина выше верхнего референтного предела 99-го перцентиля [21].

Данные New York University School of Medicine показали, что у 48,2% больных в возрасте старше 45 лет, перенесших некардиальные операции, встречаются

множественные факторы ССР, такие как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение, СД, ХБП, а у 25 % имеется анамнез сосудистого заболевания атеросклеротического генеза, что значительно повышает риск кардиальных осложнений [22]. Следует учитывать, что большая часть оперируемых в настоящее время пациентов страдает МФА. Так, при гемодинамически значимых стенозах каротидных артерий вероятность ИБС составляет 39-61%, а у пациентов с поражением артерий нижних конечностей сочетанное поражение коронарного русла достигает 70% [11]. Установлено, что у больных ИБС после проведения сосудистых реконструкций частота кардиальных событий возрастает с 3 до 8,5% [24].

Распространенность ИБС и факторов ССР среди населения РФ, увеличение доли лиц пожилого возраста определяют профилактику кардиальных осложнений при сосудистых операциях как чрезвычайно актуальную задачу.

1.1.1. Сравнительная характеристика открытых и эндоваскулярных сосудистых вмешательств

Хирургический риск напрямую зависит от вида сосудистой операции. Выбор варианта реваскуляризации обусловлен анатомическим расположением и распространенностью артериальных поражений.

Вмешательства на аорте и крупных периферических артериях относят к операциям высокого риска, который может быть модифицирован путем проведения адекватных периоперационных мероприятий [29]. Применение эндоваскулярных методов лечения позволяет снизить риск осложнений. Так, в рандомизированном клиническом исследовании при сравнении открытого и эндоваскулярного методов лечения аневризмы брюшной аорты 30-дневная смертность составила 4,3% у участников, которым проводилась традиционная открытая хирургия, против 1,8% у тех, кому была выполнена эндоваскулярная изоляция аневризмы [30]. Однако уровень отдаленной общей летальности в группах пациентов, перенесших открытое вмешательство или эндопротезирование

брюшной аорты, не различался [31, 32, 33].

Открытые операции на бедренно-подколенном сегменте также считают процедурами высокого риска. Несмотря на меньшую хирургическую агрессию, уровень ССР при реваскуляризации бедренных артерий сопоставим с таковым при выполнении вмешательств на аорте, что связано с более пожилым возрастом пациентов, высокой распространенностью ИБС, СД и ХБП в данной когорте больных. Этими же факторами обусловлен промежуточный ССР ангиопластики периферических артерий, несмотря на минимальную инвазивность операции. При эндоваскулярном лечении в исследовании ZilverPTX 5-летняя первичная проходимость в случаях с использованием голометаллических стентов и стентов с лекарственным покрытием составила 43% и 66%, соответственно [151]. Пятилетняя проходимость после бедренно-подколенного шунтирования (БПШ) с использованием большой подкожной вены (БПВ) составила более 80% и 67% в случае использования синтетических протезов [152]. Мета-анализ исследований, сравнивающих открытые и чрескожные эндоваскулярные вмешательства на артериях бедренно-подколенного сегмента, показал, что БПШ сопровождалось большим количеством осложнений в течение 30-дней после операции (ОШ 2,93; 95% ДИ 1,34-6,41), но меньшим количеством технических неудач по сравнению с эндоваскулярными процедурами, при этом уровни 30-дневной летальности были сопоставимы. При этом, в течение последующих четырех лет, лучшие показатели общей выживаемости и выживаемости без ампутации конечности наблюдались в когорте пациентов, которым было выполнено шунтирование [34].

Согласно рекомендациям Европейского общества сосудистой хирургии по реваскуляризации бедренно-подколенного сегмента эндоваскулярное лечение в качестве основной стратегии применяется в случаях короткого артериального поражения (менее 25 см). Открытое вмешательство показано пациентам при протяженных поражениях поверхностной бедренной артерии (более 25 см), наличии БПВ и ожидаемой продолжительности жизни более 2 лет. Проведение

эндоваскулярной операции при протяженном поражении бедренно-подколенного сегмента рассматривается у больных с тяжелой сопутствующей патологией, являющейся противопоказанием к открытой хирургии. [11].

Рассматривая целесообразность проведения эндоваскулярного или открытого вмешательства необходимо всегда принимать во внимание потенциальный компромисс между краткосрочными благоприятными исходами и эффективностью лечения в долгосрочном периоде. Эндоваскулярные операции, несомненно, являются методом выбора у коморбидных больных, в то время как открытые операции могут применяться у пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний с большей ожидаемой продолжительностью жизни.

Кроме того, в настоящее время в случаях комбинированных подвздошно-бедренных поражений проводятся гибридные вмешательства, которые заключаются в сочетании эндартерэктомии или шунтирования на бедренном уровне с эндоваскулярным лечением подвздошных артерий [11].

1.1.2. Клиническая оценка риска у больных ишемической болезнью сердца

Риск развития ССО и смертность при внесердечных операциях определяются двумя основными факторами: состоянием пациента и видом хирургического вмешательства, включая обстоятельства, при которых оно проводится (опыт клиники, экстренная или плановая операция) [25]. При этом риск может быть снижен проведением адекватной предоперационной оценки и оптимальным выбором вида и времени хирургического вмешательства.

1.1.2.1. Стратификация риска в зависимости от вида хирургического вмешательства

Риск, связанный с операцией, определяется видом, продолжительностью и срочностью хирургического вмешательства. Кроме того, у пациентов с промежуточным и высоким риском при проведении внесердечной операции на частоту осложнений может влиять вид анестезиологического пособия [26].

В зависимости от риска развития ИМ, инсульта или смерти от сердечно-

сосудистой патологии в течение 30 дней после вмешательства выделяются три категории риска внесердечных операций: низкий (частота ИМ, инсульта и смерти менее 1%), промежуточный (1–5%) и высокий (более 5%) [27, 28].

К операциям низкого ССР относятся операции на молочной железе, челюстно-лицевая хирургия, вмешательства в офтальмологии, операции на щитовидной железе, малые гинекологические, ортопедические и урологические операции. К вмешательствам промежуточного ССР относят спленэктомию, холецистэктомию, пластику грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, стентирование и эндартерэктомию сонных артерий при бессимптомном поражении, эндартерэктомию сонных артерий при симптомном поражении, ангиопластику периферических артерий, эндоваскулярное лечение аневризм, вмешательства на голове и шее, большие неврологические и ортопедические операции (на бедре или позвоночнике), большие урологические и гинекологические вмешательства, трансплантацию почки, торакальную хирургию небольшого объема. К операциям высокого ССР относятся вмешательства на аорте и крупных сосудах, открытая реваскуляризация нижних конечностях, стентирование сонных артерий при симптомном поражении, резекция надпочечников, панкреато-дуоденальная хирургия, резекция печени, хирургия желчевыводящих протоков, эзофагэктомия, пневмонэктомия (видеоторакоскопическая или открытая), трансплантация печени или легких, операции при перфорации кишечника [27].

1.1.2.2. Стратификация риска в зависимости от состояния пациента

Риск, обусловленный состоянием пациента, определяется его возрастом, наличием или отсутствием факторов риска ССЗ (курение, АГ, СД, дислипидемия, наследственность) или диагностированного ССЗ, сопутствующих коморбидных состояний [35, 36].

Выявление пациентов с высоким риском ССО имеет первостепенное значение для выбора оптимальной стратегии лечения. У всех пациентов перед планируемой операцией рекомендован тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр с

выявлением факторов ССР, сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний [35]. У пациентов промежуточного и высокого риска рекомендуется проводить лабораторные обследование с оценкой уровня гемоглобина и функции почек. На основании полученных данных проводится дальнейшая стратификация риска, обусловленная состоянием пациента. В зависимости от риска операции решается вопрос об оценке функционального статуса, измерении биомаркеров, таких как сердечные тропонины и/или N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа (NT-proBNP) или натрийуретический пептид B-типа (BNP), проведении неинвазивных и инвазивных методов диагностики.

Пациенты в возрасте до 65 лет без симптомов или ССЗ в анамнезе или факторов ССР относятся к категории низкого риска, у которых проведение операций низкого и среднего риска возможно без дополнительного предоперационного обследования [19]. Перед операцией высокого риска у пациентов старше 45 лет целесообразно измерение биомаркеров, проведение электрокардиографии (ЭКГ) [37]. Пациентам без симптомов ССЗ, но с семейным анамнезом генетической кардиомиопатии рекомендуется выполнение ЭКГ и эхокардиографии (ЭхоКГ) [38].

Возраст ≥ 65 лет или факторы ССР, такие как АГ, дислипидемия и курение, повышают риск неверифицированного ССЗ. Для оценки 10-летнего риска ССО у пациентов в возрасте ≥ 65 лет и с факторами риска ССЗ можно использовать шкалу SCORE2 [35]. У больных старше 65 лет и с факторами ССР аналогичным считается риск периоперационных осложнений при проведении внесердечной операции [19, 39]. Данная когорта больных нуждается в дополнительном обследовании перед вмешательствами промежуточного и высокого риска и оптимальной коррекции факторов риска ССЗ.

Проведение операции у пациентов с диагностированной ИБС может усугубить течение ИБС и повысить риск развития неблагоприятных ССО и смертности. Это определяет необходимость проведения точной стратификации ССР до операции,

чтобы подобрать оптимальное периоперационное лечение с целью снижения риска кардиальных осложнений [40].

1.1.3. Возможности предоперационной оценки риска сердечно-сосудистых осложнений

1.1.3.1. Оценка функционального статуса

Функциональный статус является важным предиктором послеоперационных ССО [14, 41]. Определение функционального состояния больного, которое может быть ориентировочно оценено по переносимости физических нагрузок и выражается в метаболических эквивалентах (MET), является важнейшим этапом предоперационной оценки риска [42]. 1 MET эквивалентен потреблению 3,5 мл кислорода на 1 кг в минуту. Неспособность подняться на два лестничных пролета или вверх по возвышенности без симптоматических ограничений свидетельствует о плохом функциональном состоянии (<4 MET) и связана с двукратным повышением риска хирургических осложнений. Функциональная активность 10 и более MET характеризует хорошее состояние и ассоциирована с низким риском кардиальных осложнений после операции [43]. В исследовании Measurement of Exercise Tolerance before Surgery (METS) индекс активности Duke (DASI) продемонстрировал более точную оценку сердечного риска, чем субъективно оцениваемые функциональные возможности [44]. Индекс DASI менее 34 ассоциирован с повышенным риском 30-дневной летальности или развития ИМ [46].

Установлено, что кардиопульмональное тестирование не обладает предсказательной способностью в отношении 30-дневной летальности и послеоперационного ИМ [44, 47].

Необходимо отметить, что у больных с хорошим функциональным состоянием, даже при наличии стабильной ИБС либо факторов ССР, прогноз всегда более благоприятный, чем у пациентов с плохим функциональным состоянием.

1.1.3.2. Индексы оценки сердечно-сосудистого риска

В течение последних десятилетий на основе многопараметрического анализа было разработано несколько индексов для оценки риска кардиальных осложнений при внесердечных вмешательствах - Revised Cardiac Risk Index (RCRI) (1999), Surgical Risk Calculator (2011), The American College of Surgery National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) (2013), Surgical Outcome Risk Tool (SORT) (2014), The American University of Beirut (AUB)-HAS2 Cardiovascular Risk Index (2019) [48, 49, 50]. Большинство калькуляторов риска включают в себя клинические данные и факторы риска в зависимости от вида предстоящего хирургического вмешательства и устанавливают взаимосвязь с частотой периоперационных кардиальных осложнений и смерти от сердечных причин.

Индекс RCRI оценивает риск 30-дневной смертности, ИМ или остановки сердца и основан на шести переменных [48, 51]. Факторы, анализируемые в индексе RCRI: стабильная стенокардия и/или перенесенный ИМ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе, СД, требующий инсулинотерапии, ХБП (креатинин плазмы >177 мкмоль/л) или гемодиализ, высокий риск операции. За каждое из перечисленных состояний начисляется 1 балл. Полученная сумма баллов и определяет периоперационный риск. Прогнозируемая частота развития кардиальных осложнений составляет 6%; 10,1% и 15% для значений индекса RCRI 1; 2 и ≥ 3 баллов, соответственно [51].

Американским Хирургическим Колледжем на основании базы данных Национальной программы улучшения качества в хирургии National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) предложена модель прогнозирования периоперационного риска развития ИМ и остановки сердца [50]. По оценке в хирургической базе данных США модель NSQIP работала лучше, чем RCRI, но валидация за пределами США показала, что обе модели обладают превосходными способностями для прогнозирования неблагоприятных ССО [52]. Для

клинического использования RCRI более доступен, но NSQIP предлагает оценку абсолютного риска для конкретной процедуры. В сосудистой хирургии оба калькулятора риска показали умеренную точность из-за недооценки риска ИМ. Попытки создания специализированных калькуляторов для конкретных сосудистых процедур в настоящее время не привели к улучшению прогнозов в валидационных когортах [53].

The Surgical Outcome Risk Tool (SORT) оценивает 30-дневную смертность после внесердечной операции на основе оценки физического состояния, срочности операции, вида хирургического вмешательства, рака и возраста ≥ 65 лет. В валидационном исследовании показано, что сочетание субъективной оценки с индексом SORT приводило к улучшению его предсказательной способности [54, 55].

The Surgical Risk Calculator является еще одним инструментом, который прогнозирует интраоперационный и 30-дневный риск ИМ или остановки сердца на основе оценки возраста, функционального состояния, уровня креатинина и вида планируемой операции [56].

The American University of Beirut (AUB)-HAS2 Cardiovascular Risk Index является самым последним из разработанных индексов для оценки развития 30-дневных ССО (смерть, ИМ или инсульт) и стратифицирует пациентов на низкий (0–1 балл), промежуточный (2–3 балла) и высокий риск (более 3 баллов) на основе 6 факторов: анамнез ИБС, клиника стенокардии или одышка, возраст ≥ 75 лет, анемия, проведение сосудистой операции и необходимость экстренного вмешательства; значение индекса более 3 баллов указывает на прогнозируемую частота развития послеоперационных событий выше 10% [49]. Индекс AUB-HAS2 был протестирован на широком спектре хирургических субпопуляций и продемонстрировал высокую предсказательную способность по сравнению с широко используемым индексом RCRI [57, 58].

Учитывая существование значительной вариабельности прогнозируемого

риска кардиальных осложнений с использованием различных индексов, ни один из них не теряет свою актуальность [59]. Использование различных моделей прогнозирования рисков не является единственным решением проблемы профилактики неблагоприятных ССО. Данные, полученные с их помощью, должны рассматриваться в общем контексте проводимого диагностического поиска для выбора оптимальной стратегии предоперационного обследования и лечения.

1.1.3.3. Биомаркеры

Поскольку риск периоперационных ССО напрямую зависит от наличия и выраженности клинических проявлений ИБС, в их оценке в настоящее время могут помочь доступные биомаркеры, которые выявляют и количественно определяют основные прогностические аспекты поражения сердца. Высокочувствительный сердечный тропонин (вч-сТн) позволяет верифицировать повреждение миокарда, а BNP и NT-proBNP количественно определяют гемодинамическую нагрузку, испытываемую кардиомиоцитами. Вч-сТн и BNP/NT-proBNP дополняют клиническую оценку и ЭКГ при прогнозировании ССР [60, 61, 62, 63, 64]. Концентрации вч-сТн и BNP/NT-proBNP выше у пациентов со стресс-индуцированной ишемией миокарда по сравнению с пациентами без нее, а очень низкая концентрация вч-сТн имеет очень важное отрицательное прогностическое значение с целью исключения ишемии миокарда [65, 66, 67].

Крупные проспективные исследования показывают, что вч-сТн и BNP/NT-proBNP имеют высокую прогностическую ценность в отношении периоперационных ССО, включающих сердечно-сосудистую смерть, остановку сердца, сердечную недостаточность (СН). В когорте из 1000 пациентов, перенесших плановое внесердечное вмешательство, у лиц с предоперационной концентрацией вч-сТн T выше 0,14 нг/л госпитальная смертность составила 6,9% по сравнению с 1,2% у больных с концентрацией вч-сТн T ниже 0,14 нг/л ($p < 0,001$) [62].

В крупном многоцентровом проспективном когортном исследовании, включавшем 10402 пациента, определение уровня NT-proBNP улучшало прогнозирование кардиального риска [61]. Среди 1923 пациентов, перенесших внесердечную операцию, определение NT-proBNP превосходило как индекс RCRI, так и эхокардиографические параметры в прогнозировании периоперационных ССО [68]. В целом, вч-сТн и BNP/NT-proBNP имеют сопоставимую точность в прогнозировании кардиальных осложнений [61, 62, 63, 64, 68, 69]. Однако, определение уровня вч-сТн имеет определенные преимущества по сравнению с BNP/NT-proBNP: более широкая доступность, экономическая выгода вследствие меньшей стоимости, при нормальном значении позволяет исключить ИМ в предшествующие дни и знание предоперационной концентрации вч-сТн дает возможность точной диагностики периоперационного повреждения миокарда в 1-е сутки после операции [70, 71].

Определение концентрации BNP/NT-proBNP имеет два основных преимущества. Во-первых, выявление повышения уровня BNP/NT-proBNP на начальных стадиях предоперационного кардиального обследования и интенсификация терапии улучшают исходы вмешательств [72, 73]. Во-вторых, СН часто остается неverifiedифицированной у большинства пожилых пациентов, перенесших внесердечные операции [48, 74]. При этом правильная интерпретация концентрации BNP/NT-proBNP как количественного маркера способствует выявлению СН, проведению оптимального мониторинга и своевременной инициации или оптимизации терапии СН при планируемом вмешательстве [74].

Данные в отношении определения других биомаркеров с целью прогнозирования периоперационных ССО в настоящее время отсутствуют [75].

1.1.4. Неинвазивные методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

1.1.4.1. Электрокардиография

ЭКГ в 12 отведениях является простым и доступным исследованием, которое

позволяет оценить сердечный риск (например, выявить зубцы Q, свидетельствующие о перенесенном ИМ) или верифицировать латентные нарушения ритма (фибрилляция предсердий, АВ-блокада) [76, 77].

Пациенты с патологическими изменениями на ЭКГ, зарегистрированной в покое, имеют более высокий риск смерти от ССО, чем пациенты, имеющие нормальную ЭКГ (1,8% против 0,3%) [37]. Проведение предоперационной ЭКГ в 12 отведениях рекомендовано пациентам 65 лет и старше или с факторами риска ССЗ, известными ССЗ или симптомами, указывающими на патологию сердечно-сосудистой системы, которым планируется внесердечное хирургическое вмешательство промежуточного или высокого риска.

Рутинное проведение ЭКГ-обследования у пациентов без заболеваний сердечно-сосудистой системы и факторов риска ИБС перед выполнением внесердечных операций низкого риска нецелесообразно [79].

1.1.4.2. Эхокардиография

По данным крупных ретроспективных когортных исследований проведение рутинной предоперационной ЭхоКГ перед внесердечными операциями высокого риска не приводило к снижению риска неблагоприятных ССО [80, 81]. Показаниями для проведения ЭхоКГ являются плохая переносимость физической нагрузки, патологические изменения на ЭКГ, клинические проявления ССЗ (боли в грудной клетке, одышка), наличие факторов ССР или анамнез ССЗ [82]. Предоперационная ЭхоКГ дает информацию о трех основных маркерах риска послеоперационных кардиальных событий: дисфункции ЛЖ, клапанных пороках и кардиомиопатиях. Систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) является важным предиктором развития послеоперационной СН [83]. Следует отметить, что низкая фракция выброса (ФВ) ЛЖ является пограничным независимым предиктором неблагоприятных послеоперационных ССО [84].

Перед внесердечными операциями стоит обращать внимание и на наличие диастолической дисфункции ЛЖ. Как правило, диастолическая дисфункция ЛЖ

выявляется у пожилых пациентов, страдающих АГ, ожирением, СД, фибрилляцией предсердий (ФП) или ХБП. Ряд исследований с различными клиническими конечными точками подтверждали связь диастолической дисфункции с послеоперационными ССО, включая отек легких, ФП и смертность [85, 86]. Метаанализ, включавший 3876 пациентов, перенесших внесердечные операции, показал, что диастолическая дисфункция является независимым фактором риска отека легких, застойной СН и ИМ после вмешательства [87]. Однако, ретроспективное исследование в 2020 году, включавшее 7312 пациентов, не выявило связи между степенью диастолической дисфункции ЛЖ и госпитальной летальностью или продолжительностью пребывания в стационаре после внесердечного хирургического вмешательства [88]. Информация о диастолической дисфункции ЛЖ или высоком давлении наполнения ЛЖ может быть полезной при оптимизации периоперационного ведения пациентов, хотя объективных данных в пользу скрининга диастолической дисфункции ЛЖ в настоящее время нет.

На сегодняшний день, проведение предоперационной ЭхоКГ рекомендовано пациентам с плохим функциональным состоянием, повышенным уровнем биомаркеров, клиническими признаками, позволяющими подозревать наличие ССЗ [81, 82, 89]. Рутинная предоперационная оценка функции ЛЖ больным без признаков заболевания сердечно-сосудистой системы не целесообразна [90].

1.1.4.3. Стресс-тесты

Тредмил-тест и велоэргометрия (ВЭМ) обеспечивают оценку функциональных возможностей пациента и объективизируют ишемию миокарда по наличию патологических изменений сегмента ST с невысокой чувствительностью (61–73%) и специфичностью (60–80%) [91]. Нагрузочные тесты не имеет диагностической ценности у пациентов с измененным сегментом ST (блокадой левой ножки пучка Гиса, синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и др.). Тесты с физической нагрузкой не подходят для больных с плохим функциональным состоянием вследствие невозможности достичь целевой частоты

сердечных сокращений (ЧСС). Таким образом, проведение тестов с физической нагрузкой при диагностике ИБС следует рассматривать лишь в том случае, когда недоступны стресс-тесты с визуализацией [91].

Применение стресс-тестов с визуализацией подходит для оценки риска у пациентов с клиническими факторами риска и низкой функциональной способностью [92]. Стресс-визуализация не рекомендуется пациентам с нестабильным клиническим состоянием или перед экстренными операциями. Доказательства роли стресс-визуализации в прогнозировании периоперационного ССР в значительной степени основаны на выявлении индуцированных ишемических изменений. Проведенные исследования и метаанализы подтвердили пользу стресс-визуализации для оценки периоперационного риска у пациентов перед внесердечной хирургией [93, 94]. Несмотря на то, что рандомизированные клинические исследования (РКИ), связанные с послеоперационными исходами, отсутствуют, существуют крупномасштабные проспективные исследования, продемонстрировавшие связь результатов стресс-визуализации с периоперационными ССО [95, 96].

Проводимые исследования демонстрируют прогностическую ценность стресс-эхокардиографии и визуализации перфузии миокарда при оценке периоперационного риска, при этом точность зависит от распространенности ишемических изменений [93]. Дефект перфузии от умеренного до крупного в каждом из тестов является высокочувствительным маркером послеоперационных сердечных событий [93, 97].

В ретроспективном исследовании, включавшем 4494 пациента, стресс-эхокардиография с добутамином доказала ценность при прогнозировании периоперационных ССО по сравнению с клиническими факторами риска и оптимизировала стратификацию риска пациентов перед внекардиальными операциями промежуточного и высокого риска [96]. Основными предикторами неблагоприятных послеоперационных осложнений, определенными до сих пор,

являются обширная область ишемии (более четырех сегментов ЛЖ) при стресс-визуализации, достижение порогового значения ЧСС менее 60% от максимального и анамнез застойной СН [98].

Отрицательная проба при стресс-визуализации при нормальном движении стенок ЛЖ в покое имеет высокую отрицательную прогностическую ценность, даже если не была достигнута целевая ЧСС [99]. Также у асимптомных пациентов с низкой функциональной способностью стресс-ЭхоКГ позволяет провести динамическую оценку систолической функции ЛЖ, выраженности клапанной патологии (митральный и аортальный стеноз) и степени легочной гипертензии [100].

Визуализация перфузии миокарда подходит для пациентов с плохим акустическим окном. У пациентов, перенесших крупные внесердечные операции, отмечено, что по сравнению с фиксированными дефектами обратимые дефекты перфузии были связаны с более высоким риском сердечной смерти или ИМ. При этом риск сердечных событий коррелирует со степенью обратимых нарушений перфузии. Визуализация нормальной перфузии миокарда у пациентов с высоким риском позволяет выделить подгруппу низкого риска, сопоставимую с теми, у кого отсутствуют клинические факторы риска неблагоприятных кардиальных исходов [101].

Кроме того, точным методом диагностики ИБС и инструментом прогнозирования ССО считают стресс-магнитно-резонансную томографию сердца с поздним контрастированием гадолинием [102].

Стресс-визуализация рекомендована перед плановыми внесердечными операциями высокого риска у пациентов с низкой функциональной способностью и высокой вероятностью ИБС или клиническими факторами риска [91, 95, 97]. Кроме того, проведение стресс-визуализации следует рассмотреть перед операциями высокого риска у бессимптомных пациентов с плохим функциональным состоянием, которым ранее выполнено ЧКВ или КШ [103].

Рутинное выполнение стресс-визуализации перед внесердечными хирургическими вмешательствами не рекомендовано.

1.1.4.4. Компьютерная ангиография коронарных сосудов

Компьютерная ангиография коронарных сосудов (КТ-коронарография) может рассматриваться в качестве начального теста для диагностики ИБС у пациентов с низкой клинической вероятностью или отсутствием анамнеза ИБС [91]. Кроме того, КТ-коронарография рекомендуется как альтернатива коронарной ангиографии (КАГ) с целью диагностики острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема ST при низкой или средней вероятности ИБС, нормальном или сомнительном уровне тропонина и отсутствии изменений на ЭКГ [76]. Клиническая значимость КТ-коронарографии снижается при высоком уровне коронарного кальция [104].

Значение предоперационной КТ-коронарографии изучалось в небольших и средних обсервационных исследованиях. В когортном проспективном исследовании Coronary CTA VISION, включавшем 966 пациентов с факторами риска ССЗ или анамнезом ИБС или СН и перенесших внесердечную операцию, отмечено повышение прогностической ценности КТ-коронарографии по сравнению с клиническим индексом RCRI [105]. КТ-коронарография улучшила оценку риска послеоперационной сердечно-сосудистой смерти и нефатального ИМ в течение 30 дней, хотя ее проведение было связано с более чем пятикратным завышением риска среди пациентов, не перенесших ССО. Однако, прогностическая ценность КТ-коронарографии улучшилась в сочетании с другими неинвазивными функциональными тестами, такими как визуализация перфузии миокарда, с положительной и отрицательной прогностической ценностью 50% (95% ДИ, ОШ 21–79) и 100% (95% ДИ, ОШ 79–100), соответственно [106].

Проведение КТ-коронарографии с определением фракционного резерва кровотока (ФРК) позволило выявить функционально значимый стеноз коронарных артерий у 57% бессимптомных пациентов без анамнеза СН перед выполнением

каротидной эндалтерэктомии (КЭАЭ) [107]. При выполнении КТ-коронарографии с определением ФРК у 135 асимптомных пациентов без анамнеза ИБС перед операцией на периферических артериях выявлено функционально значимое поражение коронарного русла в 53% случаев. Вмешательства на периферических артериях у этих пациентов сопровождались более низким уровнем смертности и ИМ в течение первого года после операции [108].

Таким образом, проведение КТ-коронарографии следует рассматривать у пациентов с подозрением на ИБС или ОКС без подъема ST при низкой или средней вероятности ИБС и нормальном уровне тропонина, а также у больных перед плановыми операциями промежуточного и высокого риска, не подходящих для неинвазивного функционального тестирования.

1.1.5. Коронарная ангиография при подготовке больных к сосудистым хирургическим вмешательствам

РКИ, свидетельствующих о необходимости проведения КАГ перед сосудистыми операциями, в настоящее время нет. Выполнение КАГ может способствовать задержке или переносу уже запланированного хирургического вмешательства, а также добавить независимый процедурный риск к общему риску.

Несмотря на то, что распространенность ИБС среди пациентов, нуждающихся в проведении сосудистых вмешательств, достигает 70%, предоперационная КАГ и реваскуляризация миокарда оправданы только у больных при наличии показаний к их выполнению вне зависимости от факта планируемой операции [76, 91, 109]. Предоперационные интервенционные вмешательства рекомендуются у пациентов с объективизированной ишемией миокарда.

Таким образом, показания к предоперационной КАГ такие же, как и у пациентов, которым не планируется внесердечная операция [76, 91]. Предоперационная КАГ может рассматриваться у пациентов со стабильной ИБС перед плановой КЭАЭ [110]. Пациентам со стабильной ИБС перед операциями низкого и промежуточного риска проведение КАГ не рекомендуется.

1.2. Стратегии снижения риска кардиальных осложнений при сосудистых операциях у больных ишемической болезнью сердца

1.2.1. Реваскуляризация миокарда в профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Обоснованием реваскуляризации миокарда перед внесердечной операцией является предотвращение периоперационной ишемии миокарда, ведущей к ИМ, гемодинамическим нарушениям и аритмиям. Данные патологоанатомических исследований после фатального периоперационного ИМ показали, что более чем у двух третей больных имелось выраженное поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) или трехсосудистое поражение [111]. Исследование Coronary Artery Surgery Study (CASS) показало, что КШ снижает риск периоперационной смертности и ИМ у больных, перенесших внесердечное вмешательство высокого риска, особенно у пациентов с трехсосудистым поражением и сниженной ФВ ЛЖ [112]. Однако, убедительных данных в поддержку рутинной профилактической реваскуляризации миокарда перед внекардиальными операциями, основанных на крупных исследованиях, в настоящее время нет.

В исследовании Coronary Artery Revascularization Prophylaxis (CARP) 510 пациентов с ИБС без поражения основного ствола ЛКА и дисфункции ЛЖ, которым планировалось сосудистое вмешательство, были рандомизированы в группы с реваскуляризацией миокарда (ЧКВ или КШ) до операции и без нее. Частота развития послеоперационного ИМ в течение 30 дней (12% против 14%; $p = 0,37$) и долгосрочная смертность при медиане наблюдения 2,7 года не отличались между группами (22% против 23% соответственно; $p = 0,92$) [113]. В другом рандомизированном исследовании 426 пациентов без признаков ИБС, которым планировалась КЭАЭ, были рандомизированы в группы с проведением рутинной коронарографии и предварительной реваскуляризацией перед КЭАЭ и КЭАЭ без предшествующей коронарографии. При этом существенных различий между группами по частоте развития ИМ, инсульта и смертности от всех причин в течение

30 дней после операции не выявлено [110]. Проведенный метаанализ, включавший 3949 пациентов, также не показал клинической пользы рутинной профилактической реваскуляризации миокарда перед внесердечными вмешательствами [114]. Ретроспективный анализ 4414 пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование суставов, показал, что риск неблагоприятных ССО у больных ИБС повышается независимо от проведения коронарной реваскуляризации до операции [115].

При этом отсутствие доказательств в пользу профилактической реваскуляризации миокарда при ИБС не исключает принятия решения о коронарной реваскуляризации у пациентов со значительной площадью ишемизированного миокарда (например, при поражении ствола ЛКА) или рефрактерными симптомами, основанного на индивидуальной оценке риска и пользы процедуры. В исследовании International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) 5179 пациентов с клиникой ИБС были рандомизированы в группы инвазивной стратегии (КАГ с реваскуляризацией по показаниям) и медикаментозной терапии с возможностью проведения КАГ при неэффективности консервативного лечения. Существенных различий между группами по частоте развития ИМ и смертности в исследовании обнаружено не было [116]. Однако, полученные результаты неприменимы к пациентам с поражением ствола ЛКА, поскольку они были исключены из исследования. Регистр из 9016 пациентов с ИБС и коронарной анатомией высокого риска (трехсосудистое поражение со стенозами $\geq 70\%$ или стеноз ствола ЛКА $\geq 50\%$) показал улучшение исходов (ИМ и смертность от всех причин) у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда (ЧКВ или КШ) по сравнению с консервативной медикаментозной терапией ($p < 0,001$) [117].

Даже при абсолютных показаниях к предоперационной реваскуляризации миокарда при ОКС после установки коронарного стента выполнение последующего хирургического вмешательства связано с увеличением

периоперационных рисков. Результаты исследования больных, включенных в Датский регистр, показали, что внесердечные хирургические вмешательства после ЧКВ связаны с повышением риска ИМ почти в 5 раз (1,6% против 0,2%; ОР = 4,82; ДИ 3,25–7,16) и смерти от кардиальных причин в 6 раз (1,0% против 0,2%; ОР = 5,87; ДИ 3,60–9,58), без влияния на общую смертность (3,1% против 2,7%; ОР = 1,12; ДИ 0,91–1,38). При этом со значительным повышением риска развития осложнений были ассоциированы операции, выполняемые в течение первого месяца после реваскуляризации [118].

Таким образом, рутинная коронарная реваскуляризация миокарда перед сосудистыми операциями промежуточного риска у пациентов с ИБС не рекомендуется [114, 119]. Реваскуляризация миокарда перед плановой сосудистой операцией высокого риска проводится при выявлении значимой стресс-индуцированной ишемии миокарда, рефрактерной стенокардии или выявлении коронарной анатомии высокого риска (в случае значимого поражения ЛКА) по данным КАГ [116, 117, 119]. При выборе метода реваскуляризации (ЧКВ или КШ) целесообразно руководствоваться рекомендациями ЕОК по реваскуляризации миокарда 2018г. и по диагностике и лечению ИБС 2019г. [91, 120].

1.2.2. Оптимальная медикаментозная терапия у больных ишемической болезнью сердца при артериальных реконструкциях

1.2.2.1. Бета-адреноблокаторы

Применение бета-адреноблокаторов (ББ) имеет ряд потенциально выгодных эффектов в отношении ССР при внесердечных операциях. Препараты снижают миокардиальный стресс, продлевают время коронарного диастолического наполнения и уменьшают несоответствие между доставкой и потребностью миокарда в кислороде.

В рандомизированном исследовании Perioperative Ischemic Evaluation trial 8351 пациент был рандомизирован в группы применения метопролола сукцината пролонгированного высвобождения за 4 часа до внесердечной операции и далее по

200 мг в сутки в течение 30 дней и плацебо. В группе метопролола было меньше периоперационных ССО (ИМ, остановка сердца и сердечно-сосудистая смерть; 5,8% против 6,9%; $p = 0,04$), но при этом увеличилось число инсультов (1,0% против 0,5%; $p = 0,005$) и выросла общая смертность (3,1% против 2,3%; $p = 0,03$) [121].

По данным мета-анализа РКИ, включавшего 14 967 пациентов, ББ снижают риск развития ФП в послеоперационном периоде при внекардиальных операциях [124].

Считается, что длительный период приема ББ до операции с титрацией дозы по ЧСС является более полезными. В наблюдательном исследовании за 940 пациентами, которым проводились артериальные реконструкции, отмечено снижение частоты комбинированной конечной точки, включающей повреждение миокарда, ИМ, инсульт и смерть, в том случае, когда прием ББ начинали более чем за 1 неделю до предстоящей операции (15% vs. 27%, $p < 001$) [122].

Эксперты ЕОК рекомендуют больным, принимающим ББ, при отсутствии брадикардии или гипотензии продолжить лечение в периоперационном периоде. Инициация терапии ББ перед операцией оправдана у пациентов с ИБС или множественными факторами ССР и высоком риске предстоящего хирургического вмешательства [130]. При этом начинать прием ББ желательно не позднее чем за 1 неделю до планируемой операции [14]. Кроме того, целесообразно использовать кардиоселективные ББ без внутренней симпатомиметической активности с длительным периодом полувыведения [123].

Таким образом, у больных ИБС перед сосудистыми реконструкциями в периоперационном периоде лечение ББ должно быть продолжено или иницировано.

1.2.2.2. Статины

Терапия статинами в связи с плеiotропными механизмами способствует снижению периоперационных кардиальных осложнений. Ретроспективный анализ

более 200 тыс. больных, перенесших некардиальные хирургические вмешательства, показал, что назначение холестеринснижающих препаратов в госпитальный период ассоциировано с более низкой летальностью (2,1 против 3,1%; ОР=0,62; ДИ 0,58—0,67) [125]. Подтверждение этому получено и в наблюдательном исследовании Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation, а также при анализе когорты из 180 478 пациентов Veterans Affairs (1,8% vs. 2,3%) [126, 127]. Кроме того, среди больных, которым выполнялась реваскуляризация нижних конечностей, частота сохранения конечности через 1 год была выше у тех, кто получал статины [128]. Однако результаты последних исследований эффективности статинов в профилактике ССО остаются достаточно противоречивыми [129].

Эксперты считают, что пациенты, получавшие статины на амбулаторном этапе, должны продолжить их прием, а предоперационное назначение статинов целесообразно при внесердечных операциях сосудистого профиля или у пациентов высокого риска, страдающих ССЗ атеросклеротического генеза [130].

Следовательно, у пациентов, страдающих ИБС и госпитализированных для реваскуляризации нижних конечностей, в периоперационном периоде имеются абсолютные показания к терапии статинами.

1.2.2.3. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II

Дискутабельным остается вопрос эффективности и безопасности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) при внекардиальных вмешательствах. Несмотря на то, что они обладают органопротективными свойствами, их применение не ведет к снижению показателей смертности и частоты кардиальных событий после сосудистых операций у больных высокого риска, но связано с риском развития тяжелой гипотензии во время анестезиологического пособия [14]. Так, при анализе рандомизированных исследований продолжение приема иАПФ или БРА

ассоциировалось с повышением частоты интраоперационной гипотензии (57,8% vs. 23,5) [131, 132]. В крупном международном проспективном когортном исследовании, включавшем 14687 пациентов, предоперационное прекращение приема иАПФ или БРА приводило к снижению частоты интраоперационной гипотензии (23,3% vs. 28,6%) и комбинированной конечной точки (повреждение миокарда, инсульт и смерть) через 30 дней после операции (12,0% vs. 12,9%) [133].

В настоящее время рекомендуется временно прекратить прием иАПФ или БРА до вмешательства при назначении их по поводу артериальной гипертензии и продолжить у пациентов с СН [130, 133].

Таким образом, перед сосудистыми операциями у больных ИБС с явлениями СН и без гипотензии можно продолжить периоперационное лечение иАПФ или БРА.

1.2.2.4. Блокаторы медленных кальциевых каналов

Влияние блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) на кровоснабжение миокарда позволяет рассматривать их в качестве препаратов, снижающих частоту ССО. Мета-анализ 11 рандомизированных исследований с участием 1007 пациентов показал, что применение БМКК значительно уменьшало количество эпизодов ишемия миокарда и пароксизмов суправентрикулярных тахикардий [134]. Однако снижение смертности и ИМ достигало статистической значимости только после объединения обеих конечных точек (ОР=0,35; ДИ 0,08–0,83; $p = 0,02$). Напротив, в сопоставимом исследовании с участием 1000 пациентов, перенесших экстренную или плановую операцию по поводу аневризмы аорты, показано, что назначение дигидропиридина было связано с ростом периоперационной летальности [134]. Очевидно, что значение проводимых исследований, оценивающих периоперационные эффекты БМКК, ограничено небольшим объемом выборки.

На сегодняшний день, у пациентов, получающих БМКК, особенно при вазоспастической стенокардии, рекомендуется продолжать их прием в

предоперационным периоде с отменой в день операции, чтобы избежать развития послеоперационной гипотензии [134].

1.2.2.5. Аспирин

Соотношение рисков кровотечения и тромбоза представляет собой ключевую проблему для любого хирургического вмешательства. Аспирин, являющийся обратимым ингибитором циклооксигеназы-1, уменьшает выработку тромбоксана А₂ и подавляет агрегацию тромбоцитов, что определяет уменьшение тромботического риска, но повышает риск кровотечений.

В исследовании POISE-2 была изучена целесообразность рутинного применения аспирина перед внесердечной хирургией у 10010 пациентов, ранее не принимавших препарат. Прием аспирина перед операцией и в течение раннего послеоперационного периода не оказывал существенного влияния на частоту комбинированной смерти или нефатального ИМ (7,0% против 7,1%; $p = 0,92$), но повышал частоту возникновения больших кровотечений (4,6% против 3,8%; $p = 0,04$) [136].

Метаанализ, включавший семь РКИ с участием 28302 пациентов, показал, что смертность от всех причин (3,7% против 3,8%; ОР 0,97; доверительный интервал (ДИ) 0,86–1,10) и сердечно-сосудистая смертность (2,0% против 2,1%; ОР 0,92; ДИ 0,78–1,09) не отличались в группах с аспирином и без него. Не было различий в частоте ИМ (2,5% с аспирином против 2,5% без аспирина), цереброваскулярных и периферических артериальных событий (0,6% против 0,6% и 0,2% против 0,3% соответственно). Значительно снизился риск венозных тромбоэмболических осложнений (1,5 % с аспирином против 2,0% без аспирина; ОР 0,74; ДИ 0,59–0,94; $p = 0,02$). Однако в группах аспирина значительно чаще регистрировалось периоперационное большое кровотечение (4,4% против 3,7%; ОР 1,18; ДИ 1,05–1,33; $p = 0,007$) [137].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что впервые назначенный перед операцией аспирин не снижает риск развития ишемических событий и увеличивает частоту больших кровотечений.

Учитывая, что пациенты с ИБС и ЗАНК на амбулаторном этапе получают аспирин, необходимость и безопасность продолжения его приема в предоперационном периоде должны определяться индивидуально на основании оценки риска периоперационного кровотечения и риска тромботических осложнений.

1.2.2.6. Антикоагулянты

Антикоагулянты используются для профилактики инсульта и иных системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и после клапанного протезирования, а также в качестве лечения у пациентов с венозными тромбозами и тромбоемболиями. У больных ИБС, госпитализированных для сосудистых операций, подобные сопутствующие состояния, требующие антикоагулянтной терапии, не являются редкостью. При этом с прерыванием антикоагуляции в предоперационном периоде возрастает риск тромбоемболии, а продолжение антикоагулянтной терапии увеличивает риск кровотечений, связанных с хирургическим вмешательством; оба осложнения приводят к увеличению смертности. При проведении периоперационной антикоагулянтной терапии должны учитываться эти риски и специфические особенности применяемых антикоагулянтов [138].

Инвазивное вмешательство у пациентов, получающих варфарин, безопасно проводить при значениях международного нормализованного отношения (МНО) < 1,5. Больным с механическими клапанами сердца и лицам с высоким риском тромбоэмболических событий после 5-дневной отмены варфарина должна проводиться переходная (bridge) терапия гепарином [139]. В то же время метаанализ D. Siegal et al. [140] и результаты исследования BRIDGE [141] показали, что у больных с клапанной и неклапанной фибрилляцией предсердий,

прекративших прием варфарина или прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), bridge-терапия гепарином значительно увеличивает риск больших кровотечений в периоперационном периоде при отсутствии различий в частоте тромбоемболических событий по сравнению с пациентами без bridge-терапии. С учетом этих данных, прерывание терапии антикоагулянтами без переходной терапии у больных с низким риском тромбоемболических осложнений представляется безопасным.

Сроки отмены перед операцией ПОАК зависят от риска кровотечений и скорости клубочковой фильтрации (СКФ): при величине СКФ ≥ 80 мл/мин и низком риске кровотечений отмена производится за 24 часа до операции, при высоком — за 48 часов. По мере снижения СКФ увеличивается длительность периода отмены дабигатрана. Для ривароксабана и апиксабана такая коррекция не требуется [138].

Bridge-терапия не рекомендована больным, получающим антикоагулянты и низким тромботическим риском, поскольку предсказуемое ослабление антикоагулянтного эффекта позволяет правильно рассчитать кратковременное прекращение терапии до операции.

1.2.2.7. Антитромботическая терапия после открытой реваскуляризации нижних конечностей

Сочетание ЗАНК с ИБС ассоциировано с более плохим прогнозом независимо от клинических проявлений заболеваний. Поэтому сочетание данных патологий влияет как на продолжительность, так и на вид антитромботической терапии, особенно в тех случаях, когда у пациентов в анамнезе имеется перенесенный ИМ и/или реваскуляризация миокарда.

Мета-анализ исследований, включавших 952 пациента, подтверждает, что при приеме аспирина по сравнению с группой плацебо значительно улучшается проходимость шунтов (ОР 0,42, $p=0,01$) без повышения риска кровотечений [143].

Кроме того, положительный эффект аспирина наблюдался не только при венозных шунтах, но и при синтетических протезах (ОР 0,19, $p < 0,00001$).

Длительная однокомпонентная терапия аспирином является неотъемлемой частью медикаментозного лечения пациентов со стабильной ИБС, перенесших шунтирующую операцию на артериях нижних конечностей и не нуждающихся в проведении антикоагулянтной терапии.

В исследовании Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study после двух лет наблюдений не было обнаружено различий в проходимости шунтов при приеме аспирина и антагонистов витамина К (АВК). Не получено различий по частоте летальных исходов и риску ампутаций. При этом удвоилась частота развития значимых кровотечений на фоне приема АВК с высоким уровнем показателя МНО $>3,0$ [144]. В другом исследовании добавление АВК к терапии аспирином не продемонстрировало улучшения в отношении проходимости шунтов в сравнении с монотерапией аспирином, однако в два раза повысило риск серьезных кровотечений [145].

Сравнительное исследование эффективности двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) и комбинации АВК с клопидогрелем у 341 пациентов после БПШ показало незначительное улучшение проходимости анастомоза с повышением частоты серьезных кровотечений при отсутствии эффекта в отношении снижения риска ССО в группе АВК с клопидогрелем [146].

В РКИ с участием 6564 пациентов установлено, что назначение низких доз ривароксабана с аспирином в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших реваскуляризацию нижних конечностей, способствовало снижению частоты нежелательных ССО (острая ишемия конечностей, ИМ, инсульт и сердечно-сосудистая смерть) [142].

Таким образом, у пациентов с ИБС после БПШ в качестве стратегии снижения неблагоприятных ССО рекомендуется рассмотреть возможность назначения аспирина с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день при низком риске

кровотечения. Рутинное назначение монотерапии варфарином или ПОАК после реваскуляризации нижних конечностей при отсутствии показаний к длительной антикоагулянтной терапии (например, механический протез клапана сердца, ФП) не рекомендуется.

В исследовании Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral Arterial Disease (CASPAR), включавшем 851 пациента после БПШ и рандомизированных в группы приема аспирина с плацебо и аспирина с клопидогрелем, не выявлено различий при применении сочетания аспирина с плацебо и аспирина с клопидогрелем в отношении их влияния на частоту окклюзии шунта, риск ампутации выше голеностопного сустава или смерти (ОР 0,98; 95% ДИ 0,78–1,23) [147]. В подгруппе больных с синтетическим протезом частота неблагоприятных событий была ниже у пациентов, получавших ДАТ по сравнению с группой аспирин плюс плацебо (ОР 0,65; 95% ДИ 0,45–0,95). В случае применения венозного шунта аналогичной разницы не получено (ОР 1,25; 95% ДИ 0,94–1,67). Число кровотечений было больше в группе аспирина с клопидогрелем (ОР 2,65; 95% ДИ 1,69–4,15), однако риск кровотечений с летальным исходом существенно не отличался (2,1 против 1,2%) [147].

В исследовании PROlonging Dual antiplatelet treatment after Gradingstent-induced intimal hYperplasia (PRODIGY) была изучена эффективность различных по длительности курсов ДАТ после ОКС. Длительный прием (24 месяца) по сравнению с коротким курсом (6 месяцев) приводил к снижению риска развития ССО у больных с сопутствующим ЗАНК и не снижал у пациентов с ИБС без ЗАНК. Полученные результаты указывают на специфическое преимущество длительной ДАТ у больных ИБС, страдающих ЗАНК [148].

В исследовании Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) у пациентов, перенесших ИМ (1–3 года), изучена эффективность терапии тикагрелором в дозах 90 мг два раза в день

или 60 мг два раза в день в комбинации с низкими дозами аспирина [149]. При этом у больных с ЗАНК добавление тикагрелора приводило к значительному снижению риска развития острой ишемии конечности и реваскуляризации. У пациентов с ЗАНК лечение тикагрелором продемонстрировало абсолютное снижение риска развития нежелательных ССО и крупных кровотечений [150]. Полученные данные позволяют рассматривать назначение длительного курса терапии тикагрелором с низкими дозами аспирина у больных с ЗАНК и ИМ в анамнезе (< 3 лет).

Проведение ДАТ аспирином с клопидогрелем рекомендуется после подколенного шунтирования с использованием синтетического протеза. Целесообразным считается назначение ДАТ после БПШ у больных ИБС с недавно перенесенным ОКС и/или ЧКВ (< 1 года). Длительность ДАТ должна определяться индивидуально с учетом клинического состояния пациента, рисков тромбоза и кровотечения.

1.3. Возможности применения никорандила

1.3.1. Фармакодинамика и фармакокинетика никорандила

Никорандил (эфир N-(2-гидроксиэтил) никотинамида и азотной кислоты) – вазодилататор с двойным механизмом действия. Активируя открытие АТФ-зависимых калиевых каналов, никорандил вызывает гиперполяризацию мембран ГМК сосудистой стенки и уменьшение поступления Ca^{2+} внутрь клетки, что приводит к релаксации гладких мышц, вазодилатации артерий и снижению постнагрузки. Активация АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий определяет кардиопротективные эффекты, моделируя феномен ишемического preconditionирования. Феномен ишемического preconditionирования приводит к повышению устойчивости миокарда к повторным эпизодам гипоксии [153]. Наличие в составе препарата нитратной группы обуславливает нитратоподобный эффект посредством повышения уровня внутриклеточного цГМФ и расслабления ГМК, особенно венозной системы, что приводит к увеличению объема емкостных кровеносных сосудов и снижению преднагрузки

[154].

Никорандил оказывает непосредственное влияние и на коронарные артерии (как на интактные, так и на стенозированные), не приводя к развитию феномена «обкрадывания». Кроме того, снижение конечного диастолического давления и напряжения стенки уменьшает внесосудистый компонент коронарного сосудистого сопротивления, что способствует улучшению оксигенации и увеличению кровотока в ишемизированных участках миокарда. [155]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было установлено, что он обладает спазмолитической активностью и устраняет спазм коронарных артерий, вызванный норадреналином.

Препарат не оказывает непосредственного влияния на сократительную способность миокарда и проводящую систему сердца [156]. Кроме того, он не изменяет метаболизм глюкозы и показатели липидного обмена.

Никорандил быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и достигает максимальной концентрации в плазме крови в период от 30 до 60 минут. Абсолютная биодоступность препарата составляет 75 %. Никорандил не подвержен эффекту «первого прохождения» через печень. В основном он метаболизируется в печени посредством денитрирования с образованием нескольких метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. Выведение никорандила из плазмы имеет двухфазный характер. В быстрой фазе период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 1 часа; в конечной фазе при приеме препарата внутрь в дозе 20 мг 2 раза в сутки $T_{1/2}$ составляет примерно 12 часов.

Так как препарат, преимущественно в виде метаболитов, выводится почками, существенных изменений фармакокинетики у больных с заболеваниями печени не выявлено [156].

1.3.2. Никорандил в лечении больных ишемической болезнью сердца

Изучение антиангинальной эффективности никорандила у пациентов с ИБС

проводилось в многочисленных клинических исследованиях. В исследовании IONA (The Impact of Nicorandil in Angina), включавшем 5126 пациентов, выявлено снижение смертности, частоты развития ИМ и неотложных госпитализаций (ОР = 0,83%; 95%, ДИ = 0,72-0,97; $p=0,014$) у больных со стабильной стенокардией, которые на протяжении в среднем 1,6 года принимали никорандил [157].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании КВАЗАР (Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β -адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией) с участием 120 больных с верифицированной ИБС и стабильной стенокардией напряжения, получавших метопролол в дозе 100 мг/сут, продемонстрировано достоверное снижение количества приступов стенокардии через 6 недель при добавлении никорандила к стандартной терапии ББ [158].

В проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании НИКЕЯ, включавшем 590 пациентов с ИБС, к стандартной антиангинальной терапии назначали никорандил. Присоединение к стандартной терапии никорандила способствовало снижению количества ССО у приверженных к приему препарата больных [159].

В многоцентровом исследовании Japanese Coronary Artery Disease Study (JCAD) 5116 пациентов разделили на группу приема никорандила и группу контроля, а средний период наблюдения составил 2,7 года. [160]. Смертность от всех причин в группе никорандила была ниже на 35% (ОР=0,65, $p=0,0008$) по сравнению с контрольной группой. Также в группе никорандила наблюдалось достоверное снижение частоты сердечной смерти на 56%, ИМ на 56% и застойной СН на 33%. Лечение никорандилом в одинаковой степени снижало число смертей от всех причин. [160].

В клинических рекомендациях по лечению стабильной ишемической болезни сердца никорандил является лекарственным препаратом второй линии,

имеет класс рекомендаций II A и может применяться для профилактики приступов стенокардии и длительного лечения больных стабильной стенокардией в комбинации с другими антиангинальными средствами первой линии или в качестве монотерапии при непереносимости ББ и БМКК [91].

1.3.3. Никорандил при коронарных вмешательствах

На сегодняшний день широко представлены данные по эффективному применению никорандила в пероральной и парентеральной формах у пациентов с ИБС, перенесших плановые и экстренные коронарные вмешательства. Так, по данным метаанализа 14 рандомизированных клинических исследований с участием 1864 пациентов показано, что назначение препарата после планового ЧКВ приводило к улучшению сократительной функции миокарда ЛЖ и снижению сердечно-сосудистых событий (ССС) [161].

Использование никорандила в пероральной форме за 2 суток до и в течение месяца после ЧКВ снижало частоту ИМ 4а типа и риск развития ССО в течение года после вмешательства [162]. Внутривенное введение препарата пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) во время ЧКВ эффективно уменьшало зону ИМ без увеличения частоты реперфузионных аритмий и эпизодов гипотензии [164]. Кроме того, дальнейший прием больными с ИМ, перенесшими первичное ЧКВ, никорандила в течение 6 мес приводил к улучшению систолической функции ЛЖ и повышению толерантности к физическим нагрузкам [163]. Интракоронарное введение 2 мг никорандила при ЧКВ у больных с ИМпST приводило к значительному улучшению перфузии миокарда и снижению частоты феномена no-reflow [168].

Проведенный в 2020 г. метаанализа, включавший 2965 пациентов, показал, что назначение никорандила при ЧКВ у больных с ИМ улучшало реперфузию миокарда и систолическую функцию ЛЖ, снижало частоту ССО и летальность [165].

В опубликованном в 2021 году российском исследовании терапия

никорандилом у пациентов со стабильной стенокардией в предоперационном периоде КШ способствовала улучшению показателей качества жизни и течения раннего послеоперационного периода [166].

Кроме того, в 2015 г. J. Yang и соавт. провели специальное исследование для выявления оптимальной дозы и времени приема никорандила с целью снижения риска повреждения миокарда при проведении ЧКВ у больных с ОКС. Было установлено, что максимальная эффективность достигается при пероральном приеме препарата в дозе 20 мг за 2 ч до проведения коронарного вмешательства [167].

С учетом высокого риска осложнений, подготовке пациентов с ИБС перед сосудистыми операциями придается особое значение. Согласно рекомендациям ЕОК перед операциями высокого ССР необходимо проведение мероприятий по коррекции образа жизни и факторов риска, тщательный контроль АД, СД [130]. Перед открытыми сосудистыми вмешательствами, которые относятся к категории высокого кардиального риска, пациенты с ЗАНК и ИБС должны получать статины и ББ, при необходимости контролируемую антитромботическую терапию [14].

Согласно рекомендациям ЕОК реваскуляризация миокарда перед внесердечными операциями, в том числе и сосудистыми, должна проводиться на основании стандартов лечения стабильной ИБС и ОКС, либо перед операциями высокого ССР после объективизации ишемии миокарда [130]. Коронарные вмешательства оправданы только у больных при наличии показаний к их проведению вне зависимости от факта планируемой артериальной реконструкции. Это определяет особый интерес к разработке новых медикаментозных способов предупреждения кардиальных осложнений при сосудистых операциях у больных ИБС.

В свою очередь, результаты эффективного применения никорандила перед коронарными вмешательствами, связанными с ишемией миокарда, данные о его фармакодинамике и фармакокинетике, позволяют предположить, что однократный

пероральный прием никорандила в дозе 20 мг за 2 ч до артериальной реконструкции у больных ИБС позволит улучшить клинические исходы открытых сосудистых операций.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

С целью решения поставленных задач и достижения цели исследования первым этапом проведен ретроспективный анализ 91 истории болезни пациентов с ИБС, которым выполнена реваскуляризация нижних конечностей, вторым – проспективное рандомизированное исследование с включением 70 больных со стабильными формами ИБС, госпитализированных для планового БПШ.

В первом случае, при распределении больных по полу, обследуемую когорту составили 65 мужчин и 26 женщин. Медиана возраста госпитализированных – 65 лет [61; 70]. Из факторов ССР наиболее часто встречалась АГ - 81,3%. Анамнез курения прослеживался у 72,5% пациентов. Ожирением страдали 25 (27,5%) больных, дислипидемией – 28 (30,8%). Частота СД составила 38,5%, ХБП - 22%. ИМ перенесли 32 (35,2%) человека, клиника стенокардии присутствовала у 36 (39,6%) больных. КШ выполнено у 23 (25,3%) пациентов, проведение ЧКВ зарегистрировано в 28 (30,8%) случаях. ХСН диагностирована у 44 (48,4%) больных, ХСН высокого функционального класса имела у 2 из них. ФП страдали 16 (20,9%) пациентов, желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) — 8 (8,8%), пароксизмальной тахикардией – 8 (8,8%). ОНМК и ТИА перенесли 22% и 9,9% больных соответственно, у 12 (13,2%) из них проведены вмешательства на брахиоцефальных артериях (БЦА) (таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика больных в ретроспективном исследовании

Показатель	Значения	
Мужчины, n (%)	65	71,4
Женщины, n (%)	26	28,6
Возраст, Me [LQ; UQ], годы	65 [61; 70]	
Ожирение, n (%)	25	27,5
Анамнез курения, n (%)	66	72,5

Курят, n (%)	31	34
Дислипидемия, n (%)	28	30,8
АГ, n (%)	74	81,3
СД, n (%)	35	38,5
ХБП, n (%)	20	22
ИМ, n (%)	32	35,2
Стенокардия, n (%)	36	39,6
ЧКВ, n (%)	28	30,8
КШ, n (%)	23	25,3
ХСН, n (%)	44	48,4
ФП, n (%)	16	20,9
ЖЭ, n (%)	8	8,8
Пароксизмальная тахикардия, n (%)	8	8,8
ОНМК, n (%)	20	22
ТИА, n (%)	9	9,9
Операции на БЦА, n (%)	12	13,2
ХОБЛ, n (%)	27	29,7
Реваскуляризация нижних конечностей в анамнезе, n (%)	44	48,4
Язвенная болезнь, n (%)	36	39,6

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМ — инфаркт миокарда; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; КШ — коронарное шунтирование; ФП — фибрилляция предсердий; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака; БЦА — брахиоцефальные артерии; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Во втором, среди 70 включенных в исследование пациентов с ЗАНК и ИБС мужчины составили 80%, женщины — 20%. Медиана возраста больных — 66 лет [61; 69]. Большинство пациентов страдали АГ (88,6%), имели избыточный вес или ожирение (72,9%). Курили на момент поступления 80% больных. Частота СД

составила 29%, ХБП – 21%. ОНМК в анамнезе зарегистрировано у 17 (24,3%) больных, ТИА – у 7 (10%). У 14 (20%) пациентов выполнялись хирургические вмешательства на каротидных артериях. Несмотря на то, что все больные относились к категории очень высокого риска, целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (менее 1,4 ммоль/л) на догоспитальном этапе был достигнут лишь у 6 (8,6%) из них. Клиника стенокардии присутствовала у 70% пациентов. ФП страдали 15 (21%) больных. ИМ перенес 21 (30%) человек. Реваскуляризация миокарда, не связанная с предстоящей сосудистой реконструкцией, выполнена в 31 случае: в 29% - проведено ЧКВ и в 16% — КШ (таблица 2).

Таблица 2 – Клиническая характеристика больных в проспективном рандомизированном исследовании (N = 70)

Показатель	Значения	
Мужчины, n (%)	56	80%
Женщины, n (%)	14	20%
Возраст, лет (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	66 [61; 69] 65.34±8.37 (43 - 89)	
ИМТ, кг/м ² (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	26.4 [24.6; 30.62] 27.41±4.79 (18.2 - 40.6)	
Избыточный вес или ожирение, n (% [95% ДИ])	51	73% [61%; 82%]
Курение, n (% [95% ДИ])	56	80% [69%; 88%]
Длительность курения, годы (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	30 [15; 40] 25.59±16.54 (0 - 50)	
АГ, n (% [95% ДИ])	62	89% [79%; 94%]
Длительность ИБС, годы (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	8 [6; 11] 8.96±3.85 (3 - 27)	
Стенокардия, n (%)	49	70%
ИМ в анамнезе, n (% [95% ДИ])	21	30% [21%; 42%]

ЧКВ в анамнезе, n (% [95% ДИ])	20	29% [19%; 40%]
КШ в анамнезе, n (% [95% ДИ])	11	16% [9%; 26%]
ФП, n (% [95% ДИ])	15	21% [13%; 32%]
ЖЭ, n (% [95% ДИ])	13	19% [11%; 29%]
ХСН, n (%)	44	62.9%
Уровень NT-proBnP, пг/мл (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	145.5 [89; 447.25] 286.71±294.45 (21 - 1387)	
Повышение NT-proBnP, n (% [95%ДИ])	24	34% [24%; 46%]
ФВ ЛЖ, % (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	58.5 [52.25; 62.75] 57.27±7.39 (40 - 71)	
ФВ ЛЖ <50%, n (% [95% ДИ])	14	20% [12%; 31%]
Креатинин, мкмоль/л (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	84.5 [73.25; 99.85] 90.32±28.25 (57 - 241)	
СКФ, мл/мин/1.73 (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	77 [63.25; 88.75] 76.31±20.63 (26 - 138)	
ХБП, n (% [95% ДИ])	15	21% [13%; 32%]
СД, n (% [95% ДИ])	20	29% [19%; 40%]
ОНМК в анамнезе, n (% [95% ДИ])	17	24% [16%; 35%]
ТИА в анамнезе, n (% [95% ДИ])	7	10% [5%; 19%]
Атеросклероз БЦА, n (% [95% ДИ])	32	46% [35%; 57%]
Операции на БЦА, n (% [95% ДИ])	14	20% [12%; 31%]
Реваскуляризация нижних конечностей в анамнезе, n (% [95% ДИ])	32	46% [35%; 57%]
ХОБЛ, n (% [95% ДИ])	23	33% [23%; 44%]
Язвенная болезнь, n (% [95% ДИ])	18	26% [17%; 37%]
RCRI ≥3 баллов, n (% [95% ДИ])	66	94% [86%; 98%]
ОХС, ммоль/л (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	4.41 [3.62; 5.15] 4.42±1.1 (2 - 7.41)	
ХС ЛПНП, ммоль/л (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО	2.415 [1.8; 3] 2.52±0.9 (0.82 - 5.3)	

(МИН - МАКС))		
ХС ЛПВП, ммоль/л (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	1.04 [0.85; 1.3] 1.14±0.38 (0.62 - 2.98)	
Триглицериды, ммоль/л (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	1.395 [1.04; 2.11] 1.65±0.89 (0.45 - 5.62)	
Дислипидемия, n (% [95% ДИ])	33	47% [36%; 59%]
Целевой уровень ХС ЛПНП, n (% [95% ДИ])	6	9% [4%; 17%]

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; RCRI - Revised Cardiac Risk Index; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

2.2. Дизайн исследования

В рамках выполненной работы проведено 2 исследования.

1. Ретроспективное исследование для изучения особенностей предоперационной подготовки больных ИБС и их послеоперационного лечения, в рамках которого проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных 91 пациента, госпитализированных для хирургического лечения ЗАНК. Ретроспективный анализ историй болезни больных, перенесших реваскуляризацию нижних конечностей, включал изучение анамнестических данных, результатов лабораторных (клинический и биохимический анализы крови) и инструментальных (ЭКГ, ЭхоКГ, УЗДГ БЦА и артерий нижних конечностей, МСКТ-ангиография артерий нижних конечностей, КАГ) исследований, проводимой медикаментозной терапии. Схематично исследование представлено на рисунке 1.

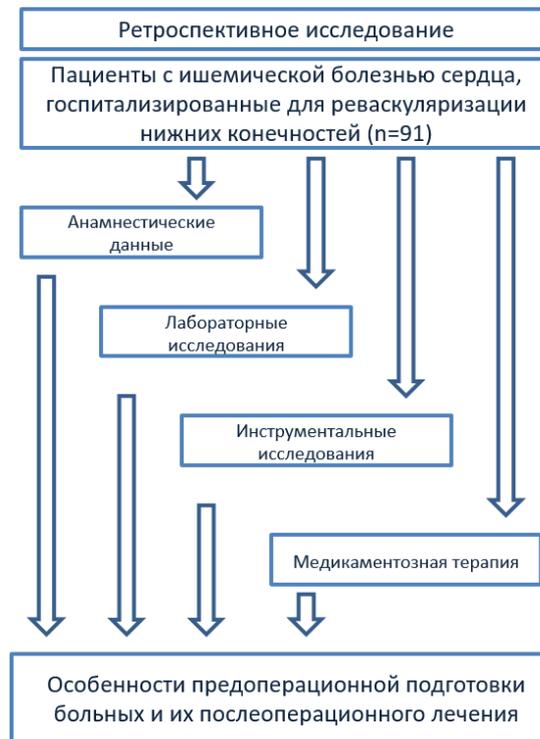


Рисунок 1 - Дизайн ретроспективного исследования

2. Проспективное рандомизированное исследование с целью изучения клинической эффективности, безопасности и метаболической активности применения никорандила у больных ИБС перед плановым БПШ, в которое было включено 70 пациентов.

Критерии включения:

- наличие стабильной ишемической болезни сердца и показаний к плановому БПШ
- возраст старше 18 лет
- подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии исключения:

- ИМ в течение предшествующих 3 месяцев
- ХСН III-IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA
- брадикардия с ЧСС менее 50 ударов в минуту в состоянии покоя
- систолическое АД ниже 100 мм рт.ст.
- атриовентрикулярная блокада II и III степени

- ОНМК
- системные заболевания, требующие гормональной терапии
- анемия тяжелой степени
- тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$)
- тяжелая печеночная недостаточность
- нарушение функции почек, требующее диализа
- прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5.

Все больные ИБС, которым планировалось плановое БПШ, после компьютерной рандомизации были разделены на 2 группы: 1 группа (основная) - с назначением пероральной формы никорандила, 2 группа (контроля) – стандартной терапии. В 1 группе к базовой медикаментозной терапии, получаемой больными на госпитальном этапе, назначался никорандил в разовой дозе 20 мг за 2 часа до операции. В контрольной группе больных никорандил в предоперационном периоде не использовался. Дизайн исследования схематично представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 - Дизайн проспективного рандомизированного исследования

Продолжительность наблюдения за результатами применения никорандила составила до 18 дней, в течение которых проведены 3 визита. Во время первого визита перед рандомизацией проведено физикальное, лабораторное и инструментальное обследование, включающее клинический и биохимический анализы крови с определением липидного спектра, суммарного содержания оксидов азота, уровней участников и модуляторов NO-синтазных реакций (аргинина и цитруллина) и взаимосвязанных участников трансметилирования (общего гомоцистеина и метионина), вч-сТн, NT-proBNP, ЭКГ, ЭхоКГ.

Прием никорандила осуществлялся за 2 часа до операции. Непосредственно перед началом проведения премедикации производили забор венозной крови для определения концентрации оксидов азота, уровней участников и модуляторов NO-синтазных реакций и взаимосвязанных участников трансметилирования.

Во время второго визита через 24 часа после операции осуществляли плановое общеклиническое и биохимическое исследование крови, контроль вч-сТн, ЭКГ. Продолжительность наблюдения за результатами предоперационного применения терапии никорандилом составила от 6 до 18 дней госпитального периода. При повышенном уровне вч-сТн через 24 часа после операции осуществлялся его контроль в динамике (через 48 ч после операции). Во время третьего визита перед выпиской больного из стационара осуществляли полный лабораторный контроль, регистрацию ЭКГ.

Основными негативными событиями, которые оценивались во время проведения данного исследования, являлись: периоперационное повреждение и инфаркт миокарда, развитие нарушений ритма (эпизоды ≥ 5 мин), СН, ОНМК, ТИА, смерть от сердечно-сосудистых причин. Комбинированная конечная точка – периоперационное повреждение и инфаркт миокарда, нарушения ритма, СН.

Дизайн исследовательской работы утвержден Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Исследование проведено согласно требованиям Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики.

2.3. Методы исследования

Клинические методы заключались в сборе анамнеза и физикальном осмотре пациентов. При госпитализации осуществлялся сбор анамнеза, в ходе которого уточнялись история развития и течения основного и сопутствующих заболеваний, принимая медикаментозная терапия, проводился стандартный осмотр по органам и системам. Все пациенты страдали стабильными формами ИБС. Оценка ФК стенокардии осуществлялась на основании классификации Канадского сердечно-сосудистого общества.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением креатинина и СКФ (расчет по формуле СКД/ЕРІ), общего билирубина, печеночных трансаминаз, липидного спектра, вч-сТн и NT-ргоBNP. Клинический и биохимические анализы крови выполнялись в клинико-диагностической лаборатории Центра на автоматическом анализаторе с применением реактивов и контрольных материалов фирмы «Roche» (Швейцария). Определение вч-сТн I выполнялось на анализаторе Architect i2000 с использованием тест-системы Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I (Abbott Laboratories, США). Верхняя граница нормы (ВГН) вч-сТн составляла 0,034 нг/мл. Периоперационным повреждением миокарда, согласно четвертому универсальному определению ИМ, считалось повышение уровня вч-сТн в динамике, превышающее 99-й перцентиль ВГН, при отсутствии болевого синдрома в грудной клетке, ишемических изменений на ЭКГ и новых зон нарушения локальной сократимости по данным ЭхоКГ.

Для определения суммы окислов азота применялся современный энзиматический способ с использованием нитратредуктазы. Концентрацию окислов азота в плазме крови определяли с помощью реактива Грисса после восстановления нитратов под действием НАДН-зависимой рекомбинантной нитратредуктазы. Значения концентрации окислов азота предварительно

анализировали в группах здоровых лиц, а данные референтного интервала представляли в виде медианы и 5-95 перцентиля.

Определение оГци осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в варианте UPLC (ultra performance liquid chromatography), которая представляет собой чувствительный метод количественной оценки оГци в плазме крови. Дитиотреитол использовался в качестве восстановителя как для белковых, так и для небелковых дисульфидов. Дитиотреитол реагирует со смешанными дисульфидами до 60°C в течение 10 мин. Восстановленные аминотиолы и оГци получали с помощью 2-нитробензойной кислоты и полученное поглощение ультрафиолетом в пределах 330 нм определяли методом ВЭЖХ. Определение аминокислот метионина (Мет), аргинина (Арг) и цитруллина (Цит) происходило в рамках единой процедуры ВЭЖХ анализа.

Инструментальные исследования включали ЭКГ (электрокардиограф GE Medical Systems MAC 120 ST, США), ЭхоКГ с оценкой ФВ ЛЖ методом Симпсона, ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) и артерий нижних конечностей по стандартным методикам Центра (аппарат General Electric Vivid 7, США).

2.4. Статистические методы обработки полученных данных

Полученные первичные данные подвергались математической обработке с применением пакета программ RStudio (версия 2022.02.0 Build 443 – © 2009-2022 RStudio, Inc., USA) на языке R (версии 4.1.3).

Проверка нормальности распределений показателей критерием Шапиро-Уилка выявила более 80% ненормально распределенных и гетероскедантических показателей, поэтому для сравнения непрерывных показателей между группами использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Сравнение показателей до и после операции проводилось критерием Вилкоксона. Для оценки величины различия в группах рассчитывалась псевдо-медиана разностей значений (ПМЕД) и стандартизованная разность средних (СРС). Непрерывные показатели

описывались в виде медиана [первый квартиль: третий квартиль] (МЕД [Q1; Q3], среднее \pm стандартное отклонение (СРЕД \pm СО), минимальное – максимальное значения (МИН-МАКС).

Бинарные показатели количества событий описывались как количество событий и частоты с построением 95% доверительного интервала по формуле Вилсона (n, % [95%ДИ]). У категориальных показателей рассчитывалось количество и процент пациентов на каждом уровне. Бинарные и категориальные показатели в группах сравнивались точным двусторонним критерием Фишера. Коррекция ошибки множественного сравнения проводилась методом Бенджамини-Хохберга.

Выявление предикторов негативных событий проводилось построением одно и многофакторных моделей логистических регрессий. Перед построением многофакторных моделей исключались коррелируемые ковариаты. Из исходных многофакторных моделей, включающих ковариаты с достигнутым уровнем значимости $p < 0,300$ в однофакторных моделях, методами прямого и обратного шага (для дополнительного контроля) по информационному критерию Акаике (AIC) строились оптимальные модели многофакторной логистической регрессии. Для формулы многофакторной модели логистической регрессии методами ROC-анализа рассчитывался наилучший с точки зрения отношения чувствительности и специфичности порог вероятности для прогноза негативного события и оценивались с построением 95% доверительных интервалов качественные прогностические показатели: чувствительность, специфичность, частота случаев метода, фактическая частота случаев, положительная прогностическая ценность, отрицательное прогностическое значение, положительное и отрицательное отношения правдоподобия. Согласованность построенных многофакторных моделей проверялась тестом Хосмера-Лемешова.

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0.05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0.05$.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

3.1. Распространенность мультифокального атеросклероза, факторов сердечно-сосудистого риска и степень их коррекции на догоспитальном

По данным историй болезни пациентов с диагнозом ИБС проанализированы результаты обследования 65 мужчин и 26 женщин, поступивших для реваскуляризации нижних конечностей в отделение сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

До хирургического вмешательства у 74 (81,3%) больных выполнена УЗДГ артерий нижних конечностей, у 76 (83,5%) — КТ-ангиография, у 31 (34%) — прямая ангиография. До операции ЭхоКГ выполнена у 79 (86,8%) пациентов, УЗДГ БЦА — у 72 (79,1%), КТ-ангиография БЦА — у 17 (18,7%), КАГ в разные сроки до операции - у 49 (53,8%).

В дальнейшем у 54 (59%) больных проведено эндоваскулярное лечение ЗАНК, а у 37 (41%) - шунтирование артерий нижних конечностей (рисунок 3).

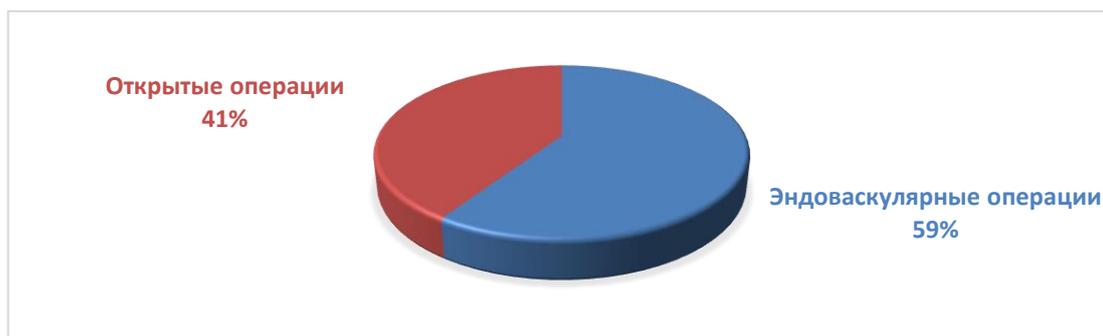


Рисунок 3 - Распределение пациентов в зависимости от вида хирургического вмешательства

Среди госпитализированных для реваскуляризации нижних конечностей

мужчины составляли 71,4%, женщины — 28,6%. Средний возраст среди мужчин составил 64 [60; 69] года, среди женщин - 67 [62; 74] лет и различался незначимо ($p = 0,11$) (таблица 3).

Таблица 3 – Клиническая характеристика госпитализированных мужчин (N=65) и женщин (N=26)

Показатель	Мужчины (n = 65)	Женщины (n = 26)	p- критерий
Возраст, Me [LQ; UQ], годы	64 [60; 69]	67 [62; 74]	0,11
ИМТ, Me [LQ; UQ], кг/м ²	25,9 [22,9; 28,5]	29,6 [21,3; 32,4]	0,22
Анамнез курения, n (%)	54 (83%)	12 (46%)	<0,001
Курят, n (%)	24 (37%)	7 (27%)	0,46
Прекратили курение, n (%)	30 (46%)	5 (19%)	0,019
Стаж курения, годы	35,0 [16,0; 40,0]	32,0 [27,5; 40,0]	0,81
Дислипидемия, n (%)	18 (28%)	10 (38 %)	0,38
АГ, n (%)	55 (84%)	19 (73%)	0,24
СД, n (%)	27 (42%)	8 (31%)	0,47
Креатинин, мкмоль/л	84 [72; 100]	69 [65; 83]	0,006
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76,5 [63,0; 92,5]	72,5 [63,0; 85,0]	0,31
ИМ, n (%)	25 (38%)	7 (27%)	0,34
Стенокардия, n (%)	31 (48%)	5 (19%)	0,017
ЧКВ, n (%)	25 (38%)	3 (11,5%)	<0,001
КШ, n (%)	21 (32%)	2 (7,7%)	0,016
ХСН, n (%)	34 (52%)	10 (38%)	0,25
ФВ ЛЖ, %	55 [48; 62]	63 [59; 66]	0,0001
ФП, n (%)	11 (17%)	5 (19%)	0,77
ЖЭ, n (%)	7 (11%)	1 (4%)	0,43
Пароксизмальная тахикардия, n (%)	7 (11%)	1 (4%)	0,43

ОНМК, n (%)	15 (23%)	5 (19%)	0,78
ТИА, n (%)	7 (11%)	2 (7,7%)	0,76
Операции на БЦА, n (%)	10 (15%)	2 (7,7%)	0,49
ХОБЛ, n (%)	22 (34%)	5 (19%)	0,21
Реваскуляризация нижних конечностей в анамнезе, n (%)	31 (48%)	11 (42%)	0,82

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИМ — инфаркт миокарда; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; КШ — коронарное шунтирование; ФП — фибрилляция предсердий; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака; БЦА — брахиоцефальные артерии; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

АГ встречалась в 81,3% случаев, одинаково часто у мужчин и женщин (84% vs. 73%, $p = 0,24$). Величина индекса массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² отмечалась у 27,5% больных: 12 (18,5%) мужчин и 13 (50%) женщин.

Анамнез курения встречался у 72,5% пациентов, при этом у мужчин почти в два раза чаще, чем у женщин (83% vs. 46%, $p < 0,001$). Доля больных, продолжавших курить на момент поступления в клинику, составила 34%, однако женщины отказывались от курения значительно реже, чем мужчины (19% vs. 46%, $p = 0,019$). Частота СД составила 38,5% и не различалась у мужчин и женщин (42% vs. 31%, $p = 0,47$), однако у 9 женщин без СД в анамнезе был обнаружен повышенный уровень глюкозы натощак (более 6,1, но менее 7,0 ммоль/л).

Средняя величина СКФ у мужчин и женщин не различалась. У 71 (78%) больных СКФ составляла от 60 до 115 мл/мин/1,73 м², у 20 (22%) человек — 14 мужчин и 6 женщин — была менее 60 мл/мин/1,73 м².

Дислипидемия наблюдалась одинаково часто у мужчин и женщин (28% vs. 38%, $p = 0,38$), среднее содержание общего холестерина (ОХС) было одинаковым, однако отмечалась тенденция к более низкому содержанию ХС ЛПНП у женщин

(2,58 ммоль/л vs. 1,68 ммоль/л, $p = 0,18$) (таблица 4). Целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 3,3% больных.

Таблица 4 - Показатели липидного обмена

Показатель	Мужчины (n = 65)	Женщины (n = 26)	р- критерий
ОХС, ммоль/л	4,3 [3,4; 5,1]	4,3 [4,1; 5,1]	0,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,58 [2,02; 2,95]	1,68 [1,23; 2,12]	0,18
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,00 [0,85; 1,24]	0,97 [0,96; 0,98]	0,89
Триглицериды, ммоль/л	1,04 [0,97; 1,44]	1,63 [1,30; 1,95]	0,21

Примечание: ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Таким образом, у всех больных ЗАНК, госпитализированных для хирургического лечения, выявлялись факторы риска (ФР) в разных сочетаниях. Один ФР имел место у 12 (13%) человек, 2 — у 38 (42%), 3 — у 24 (26,4%), 4 — у 11 (12%), 5 — у 6 (6,6%) (рисунок 4).

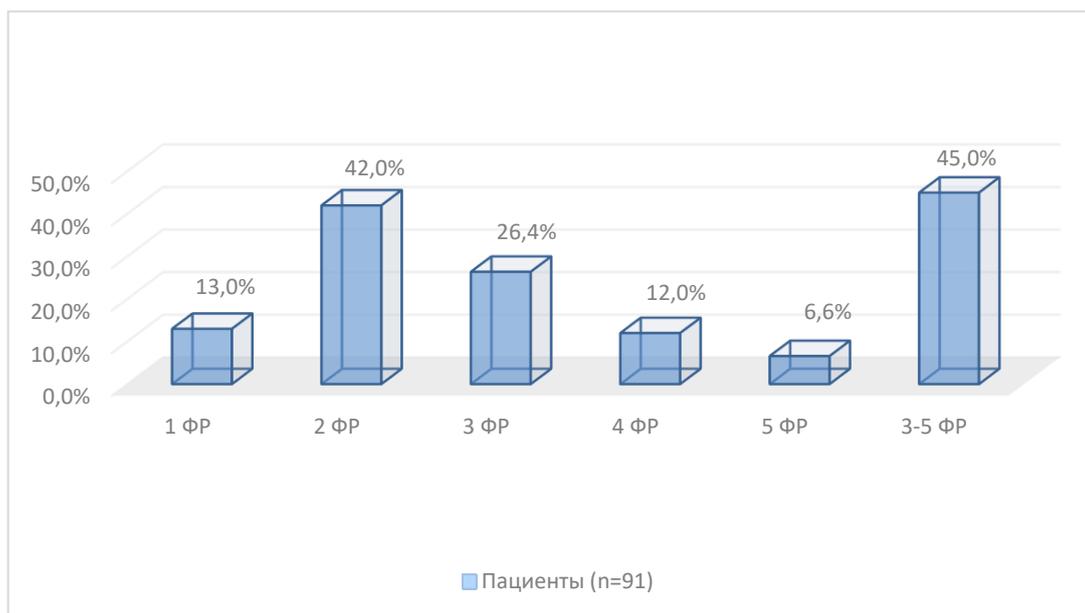


Рисунок 4 - Распределение больных в зависимости от количества факторов сердечно-сосудистого риска

По количеству ФР группы мужчин и женщин не различались (рисунок 5).

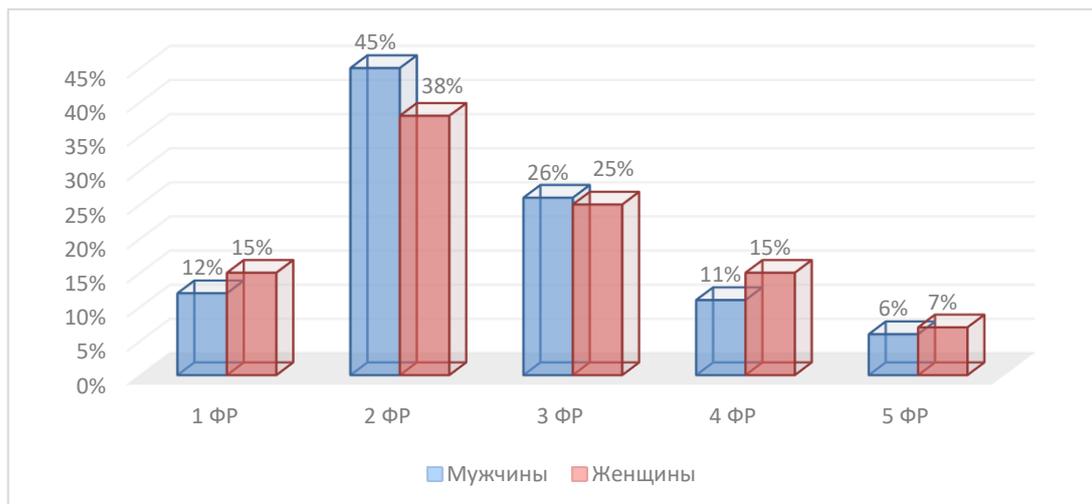


Рисунок 5 - Распределение факторов риска у мужчин (N=65) и женщин (N=26)

ИМ в анамнезе встречался у 35,2% больных, одинаково часто у мужчин и женщин (38% vs. 27%, $p = 0,34$), но стенокардией чаще страдали мужчины (48% vs. 19%, $p = 0,017$). Стенокардия II ФК присутствовала у 33 (36,3%) пациентов и III ФК - у 3 (3,3%). Реваскуляризация миокарда в разные сроки до операции на артериях нижних конечностей проведена у 56% больных, при этом чаще она выполнялась у мужчин - ЧКВ (38% vs. 11,5%, $p < 0,001$) и КШ (32% vs. 7,7%, $p = 0,016$). ХСН диагностирована у 34 (52%) мужчин и 10 (38,5%) женщин, ХСН высокого ФК выявлена у 2 (2%) пациентов, а низкая ФВ ЛЖ (менее 40%) — у 5 (5,5%).

Указания на нарушения ритма были у 32 (35%) больных, при этом их частота не различалась у мужчин и женщин (38,5% vs. 27%, $p = 0,30$).

ОНМК и ТИА перенесли 22% и 9,9% больных соответственно. ОНМК (23% vs. 19%, $p = 0,78$) и ТИА (11% vs. 7,7%, $p = 0,76$) в анамнезе одинаково часто встречались у мужчин и женщин. Реваскуляризация каротидного бассейна в прошлом выполнялась у 13,2% пациентов, с одинаковой частотой у мужчин и женщин (15% vs. 7,7%, $p = 0,49$).

Операции на артериях нижних конечностях в прошлом перенесли 42 (46%) человека, одинаково часто реваскуляризация выполнялась у мужчин и женщин (48% vs. 42%, $p = 0,82$). У 6 (6,6%) больных ранее была выполнена ампутация на

уровне голени или стопы.

Наличие мультифокального поражения артериального русла оценивалось на основании анамнестических данных и результатов визуализирующих методов обследования. Объективным подтверждением клинически значимого атеросклероза коронарных артерий считали перенесенный ИМ, операции ЧКВ и КШ, а при отсутствии ИМ и реваскуляризации миокарда — наличие по данным КАГ стенозов коронарных артерий $\geq 50\%$.

ИМ перенесли 32 человека: 25 мужчин и 7 женщин. КШ выполнено у 23 пациентов, ЧКВ — у 28. Среди пациентов без ИМ и реваскуляризации миокарда в анамнезе КАГ выполнена у 7 мужчин и 1 женщины, у всех выявлено поражение коронарных артерий $> 50\%$. Таким образом, объективное подтверждение значимого поражения коронарного русла было получено у 52 (57%) больных.

Клинически значимое поражение БЦА подтверждали данными о перенесенном ОНМК или ТИА, хирургических вмешательствах и наличии стенозов в каротидных артериях $\geq 50\%$, выявляемых при УЗДГ и/или КТ-ангиографии БЦА. ОНМК и ТИА перенесли 29 (32%) человек, у 12 из них выполнены операции на БЦА. При УЗДГ/КТ-ангиографии были обнаружены значимые стенозы БЦА у 21 (23%) пациента без ОНМК и ТИА в прошлом: 11 мужчин и 10 женщин.

Признаки клинически значимого поражения одного артериального бассейна были у 17 (18,7%) больных, двух бассейнов — у 48 (52,7%) человек. Комбинация ЗАНК и поражения БЦА выявлена у 22 (24,1%) больных, ЗАНК и поражения коронарных артерий — у 26 (28,6%). Клинически значимое поражение, локализующееся в трех основных сосудистых бассейнах, имело место у 26 (28,6%) больных (рисунок 6).

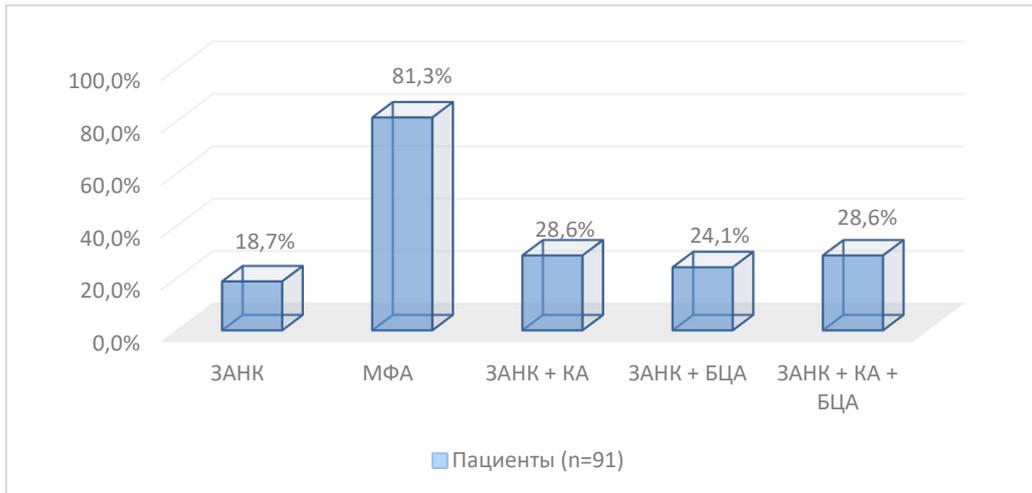


Рисунок 6 - Распространенность мультифокального атеросклероза

Примечание: ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей; МФА — мультифокальный атеросклероз; КА — коронарные артерии; БЦА – брахиоцефальные артерии.

Клинически значимое поражение, локализующееся в трех артериальных бассейнах, у мужчин встречалось чаще, чем у женщин (35% vs. 12%, $p = 0,02$). В сочетании с ЗАНК у женщин чаще, чем у мужчин, выявлялось поражение БЦА (50% vs. 14%, $p < 0,001$), частота поражения коронарного русла значимо не различалась (32% vs. 19%, $p = 0,21$) (рисунок 7).

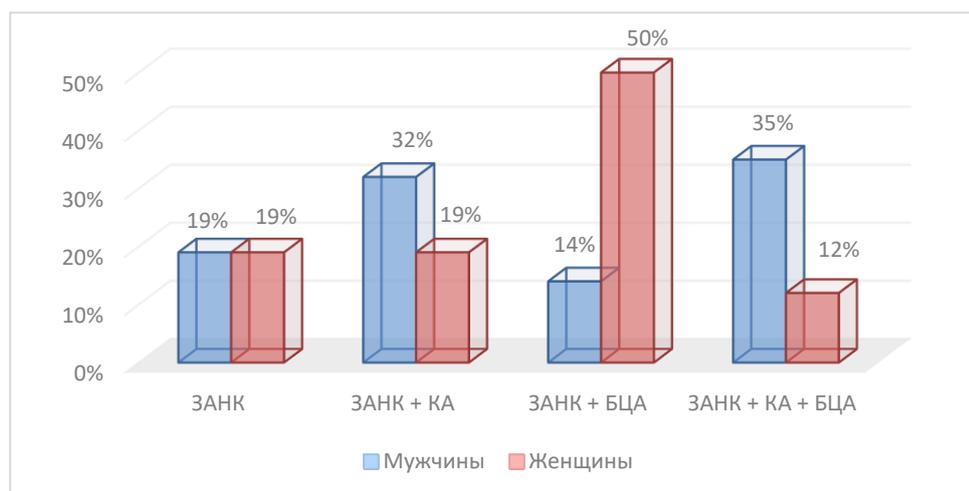


Рисунок 7 - Распространенность мультифокального атеросклероза

у мужчин (N=65) и женщин (N=26)

Из факторов ССР среди обследованной когорты больных наиболее часто

встречалась АГ - 81,3%, при этом целевые значения АД регистрировались у 34 (45,9%) пациентов с АГ. Анамнез курения прослеживался в 72,5% случаев. Ожирением страдали 25 (27,5%) пациентов, дислипидемией – 28 (30,8%), при этом целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 3 (3,3%) больных. Частота СД составила 38,5%, ХБП - 22%. Распространенность МФА составила 81,3%.

Имеющиеся данные, полученные в условиях реальной клинической практики, подтверждают факт, что больные с ЗАНК относятся к категории очень высокого ССР, нуждающейся в обязательной модификации образа жизни и эффективной коррекции факторов ССР.

Однако в обследованной группе, несмотря на тяжесть поражения периферических артерий, целевые значения АД не были достигнуты у 54,1% пациентов с АГ, на момент госпитализации продолжали курить 34% больных. Выявляемая по данным лабораторных исследований дислипидемия у пациентов, принимавших статины, позволяет говорить об отсутствии проведения адекватной гиполипидемической терапии. Недостаточное внимание к лечению статинами проявляется также частотой достижения целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л), который не был достигнут у 96,7% больных.

Учитывая существующий разрыв между действующими рекомендациями и данными клинической практики, у пациентов с ЗАНК, направляемых для хирургического лечения, на догоспитальном этапе должна проводиться более эффективная коррекция факторов ССР.

3.2. Особенности медикаментозной терапии на догоспитальном этапе и ее модификации в госпитальном периоде

На сегодняшний день, медикаментозная терапия остается главным инструментом снижения ССР. Согласно рекомендациям ЕОК, перед хирургическим вмешательством пациенты с ИБС и ЗАНК должны получать статины, ББ, иАПФ или БРА при наличии явлений ХСН, при необходимости контролируемую антитромботическую терапию.

В проведенном исследовании на догоспитальном этапе статины получали 73 (80,2%) пациента, но целевой уровень ХС ЛНП достигнут лишь у 3 из них. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) назначены в 74 (81,4%) случаях: БРА принимали 30 (33%) пациентов, иАПФ - 44 (48,4%). ББ получали 55 (60,4%) больных, а БМКК - 26 (28,6%) (таблица 5, рисунок 8). Диуретики использовались у 21 (23%) больного, при этом среди пациентов с ХСН их получали 41%.

Таблица 5 - Медикаментозная терапия на догоспитальном и госпитальном этапах

Группа препаратов	Терапия пациентов на догоспитальном этапе (n = 91)	Терапия пациентов на госпитальном этапе (n = 91)	p-критерий
ББ, n (%)	55 (60,4)	73 (80,2)	p<0,001
БМКК, n (%)	26 (28,6)	35 (38,5)	p=0,16
иАПФ, n (%)	44 (48,4)	51 (56)	p=0,30
БРА, n (%)	30 (33)	36 (39,6)	p=0,35
Диуретики, n (%)	21 (23)	37 (40,1)	p=0,01
Аспирин, n (%)	75 (82,4)	87 (95,6)	p<0,001
Клопидогрел, n (%)	24 (26,4)	45 (49,5)	p<0,001
Тикагрелор, n (%)	2 (2,2)	2 (2,2)	p=1,0
Статины, n (%)	73 (80,2)	87 (95,6)	p<0,001
Варфарин, n (%)	10 (11)	9 (10)	p=0,81
ПОАК, n (%)	9 (10)	10 (11)	p=0,81

Примечание: ББ — бета-адреноблокаторы; БМКК — блокаторы медленных кальциевых

каналов; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

Из антиагрегантов наиболее часто применялся аспирин, в 82,4% случаев. Клопидогрел в комбинации с аспирином применялся у 20 (22%) пациентов с ИБС, которые перенесли ЧКВ или ОКС в течение года до настоящей госпитализации. В виде монотерапии клопидогрел получали 4 (4,4%) пациента, в 2 (2,2%) случаях использовался тикагрелор — у пациентов после ЧКВ по поводу ОКС. Таким образом, на догоспитальном этапе дезагрегантная терапия (монотерапия или ДАТ) проводилась у 81 (89%) больного. Антикоагулянты получали 19 больных, из них 10 – варфарин и 9 – ПОАК. В 16 случаях для профилактики ОНМК при ФП, в 3 — в связи с наличием механического протеза клапанов сердца.

На госпитальном этапе отмечалась отчетливая тенденция к увеличению количества пациентов, получающих статины с 80,2% до 95,6% ($p < 0,001$) (рисунок 8). При этом у 3 больных, не получавших статины имелись данные о непереносимости данной группы препаратов.



Рисунок 8 - Частота назначения основных групп лекарственных препаратов на догоспитальном и госпитальном этапах (N=91)

Наблюдалось более широкое применение ББ, частота назначения которых составила 80,2%. Рост числа пациентов, получающих ББ был обусловлен назначением их в группах с ИБС и ХСН. Увеличение частоты использования БМКК до 38,5% объяснялось их применением с целью коррекции АД у больных с АГ. В госпитальный период БРА получали 36 (39,6%) пациентов, иАПФ - 51 (56%), при этом наблюдалось более частое их назначение у больных с АГ или ХСН, что соответствует современным представлениям о лечении больных периферическим атеросклерозом с сопутствующей АГ или ХСН. За счет назначения диуретиков лицам с ХСН частота их применения выросла до 40,1%.

Из антиагрегантов чаще всего применялся аспирин – у 87 (95,6%) пациентов. Антикоагулянтная терапия проводилась у 19 больных. Аспирин в комбинации с клопидогрелем применялся у 45 (49,5%) больных и с тикагрелором в 2 (2,2%) случаях, что было обусловлено проведением эндоваскулярных вмешательств, в том числе и у лиц, которые перенесли ЧКВ или ОКС в течение года до настоящей госпитализации. У 7 пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии, после баллонной ангиопластики со стентированием артерий нижних конечностей использовалась комбинация аспирина с антикоагулянтом: в 4 – с ПОАК и в 3 – с варфарином. После открытых реконструкций комбинацию аспирина с антикоагулянтом получали 9 больных: 5 – с ПОАК и 3 – с варфарином. В 4 случаях у пациентов с высоким риском кровотечения после шунтирующей операции проводилась монотерапия антикоагулянтами: в 3 – варфарином и 1 – ПОАК. Монотерапия аспирином после открытой реваскуляризации нижних конечностей проводилась у 24 пациентов. Монотерапия клопидогрелем и тикагрелором в послеоперационном периоде не использовалась.

Анализ проводимого лечения показал, что терапия на догоспитальном этапе у больных ЗАНК перед сосудистыми реконструкциями далека от оптимальной. Отмечена низкая эффективность гиполипидемической терапии с отсутствием адекватного контроля за уровнем ХС ЛПНП. Не в полной мере с целью снижения

ССР использовались ББ, особенно у лиц, перенесших ИМ и ХСН. Блокаторы РААС и ББ не получали 14% пациентов, нуждающихся в их приеме. Тем не менее, в госпитальном периоде отмечается тенденция к оптимизации медикаментозной терапии согласно существующим рекомендациям по лечению пациентов с ИБС перед внесердечными операциями.

Неоптимальная профилактика ССР на догоспитальном этапе у больных с ИБС, госпитализированных для хирургического лечения ЗАНК подчеркивает необходимость тщательного диспансерного наблюдения за данной когортой пациентов.

ГЛАВА 4. ПРИМЕНЕНИЕ НИКОРАНДИЛА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ БЕДРЕННО- ПОДКОЛЕННОМ ШУНТИРОВАНИИ

4.1. Фармакодинамические особенности предоперационного назначения никорандила

Забор крови для определения концентрации окислов азота, уровней участников и модуляторов NO-синтазных реакций (Арг и Цит) и взаимосвязанных участников трансметилирования (оГци и Мет) осуществлялся до использования никорандила и через 2 часа после его приема, непосредственно перед началом операции.

До приема никорандила уровень суммы окислов азота у пациентов составил 12,7 (9,4 - 19,1) мкмоль/л. После применения препарата в основной группе в дозе 20 мг за 2 часа до операции достоверного изменения концентрации суммы окислов азота не зарегистрировано - 13,1 (10,2 - 24,9) мкмоль/л (таблица 6), что означает его прямое воздействие без опосредованного превращения в оксид азота. При этом уровни сердечного тропонина и окислов азота положительно коррелировали по отношению друг к другу, указывая на возможную связь образования окислов азота за счет активации именно индуцибельной NO-синтазы. Эти ферменты активируются закономерно вслед за повреждением тканей, в том числе, сердечной мышцы, вызывая возрастание уровней тропонинов и других маркеров нестабильности мембран клеток.

Таблица 6 - Сравнение уровней метаболических маркеров до и через 2 часа после применения никорандила до хирургического вмешательства

Название маркера	До приема никорандила	После приема никорандила	р- критерий
оГци, мкМ	7,7 (4,0 - 10,2)	7,2 (5,1 - 10,7)	0,85
Мет, мкМ	28,6 (26,9 - 33,7)	28,2 (26,5 - 35,6)	0,88
Мет/оГци	4,36 (3,06 - 7,38)	4,84 (2,93 - 7,01)	0,58

NO ₂ ⁻ / NO ₃ ⁻ , мкМ	12,7 (9,4 - 19,1)	13,1 (10,2 - 24,9)	0,59
Арг, мкМ	66,9 (52,3 - 72,0)	76,5 (63,0 - 83,5)	0,018
Цит, мкМ	57,8 (44,7 - 68,2)	49,8 (31,2 - 62,6)	0,038
Арг/Цит	1,33 (0,95 - 1,58)	1,55 (1,18 - 2,35)	0,00037

Примечание: оГци – общий гомоцистеин; Мет – метионин; NO₂⁻ / NO₃⁻ - окислы азота; Арг – аргинин; Цит – цитруллин; достоверность различий оценивали с помощью теста Вилкоксона для парных наблюдений.

Установлено, что до и после приема никорандила достоверно не изменяются уровни оГци (7,7 мкмоль/л vs. 7,2 мкмоль/л, $p=0,85$), Мет (28,6 мкмоль/л vs. 28,2 мкмоль/л, $p=0,88$) и их соотношения (4,36 vs. 4,84, $p=0,58$). Уровень Арг возрастает (66,9 мкмоль/л vs. 76,5 мкмоль/л, $p=0,018$), а Цит – понижается (57,8 мкмоль/л vs. 49,8 мкмоль/л, $p=0,038$) и, соответственно соотношение Арг/Цит повышается (1,33 vs. 1,55, $p=0,00037$) с ещё более убедительной достоверностью в условиях применения никорандила (таблица 6, рисунок 9).

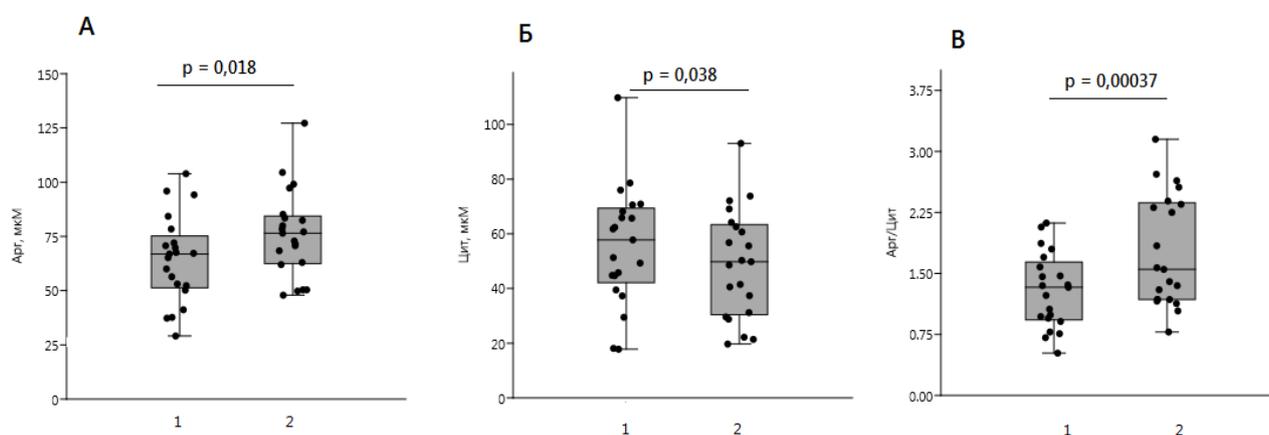


Рисунок 9 - Уровни участников NO-синтазных реакций аргинина (А), цитруллина (Б) и их соотношения (В) в плазме крови пациентов до (1) и через 2 часа после (2) приема никорандила

При этом содержание Арг или Цит не коррелирует с экскреторной функцией почек (рисунок 10 А, Б), тогда как их соотношение достоверно зависит от СКФ только до применения никорандила (рисунок 10 В), а после его приема соотношение Арг/Цит теряет зависимость от СКФ.

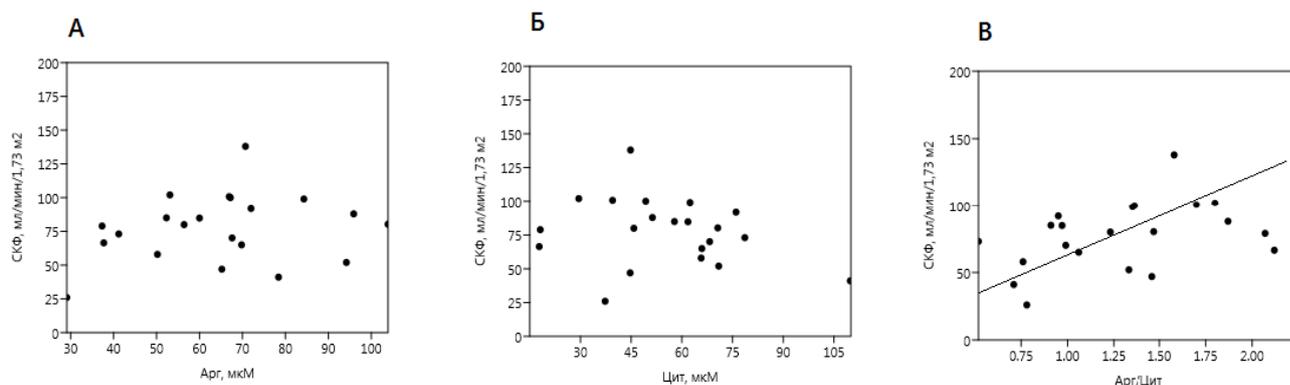


Рисунок 10 - Разброс данных в зависимости от скорости клубочковой фильтрации: аргинина (А – корреляция не достоверна), цитруллина (Б – корреляция не достоверна) и их соотношения (В - $R_s = 0,482$, $p = 0,046$)

Влияние никорандила на уровни суммы окислов азота, высвобождающихся за счет NO-синтазных реакций менее заметно, так как механизм действия препарата реализуется на уровне клеток, как за счет прямого воздействия на К-транспортер, что приводит к активации внутриклеточных метаболических функций, включая показанный нами эффект увеличения соотношения Арг/Цит, по-видимому, за счет ресинтеза Арг из Цит в тканях. Это способствует увеличению пула Арг и, соответственно, увеличению биодоступности субстрата NO-ситазных реакций. Другая возможная причина увеличения уровней Арг может заключаться в ингибировании внутриклеточных аргиназ второго типа, однако действия никорандила в качестве ингибитора аргиназ в литературе не описано. Поэтому его влияние на внутриклеточные метаболические процессы, включая реакции ресинтеза Арг из Цит, представляется более вероятным.

4.2. Результаты применения никорандила у больных ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании

Согласно дизайну исследования (глава 2.2) в исследование включались пациенты со стабильными формами ИБС и показаниями к плановому БПШ. Всего было отобрано 70 пациента. В исследовании приняли участие 56 мужчин и 14 женщин. Медиана возраста больных основной группы составила 67 лет [60; 70], группы контроля - 65 [61,5 – 68,5]. Основными факторами ССР были курение и АГ: их частота в группе никорандила составила 83% и 91%, в группе контроля – 77% и 86% соответственно. Распространенность избыточного веса или ожирения в основной группе – 71%, в контрольной – 74%. Заболеваемость СД и ХБП в группе никорандила составила по 26%, в группе контроля – 31% и 17% соответственно. ОНМК перенесли 17 (24,3%) человек: 7 (20%) – в основной и 10 (28,6%) – в контрольной. У 14 (20%) больных ранее выполнялись операции на БЦА, у 7 (20%) - в основной группе и у 7 (20%) - в контрольной (рисунок 11).

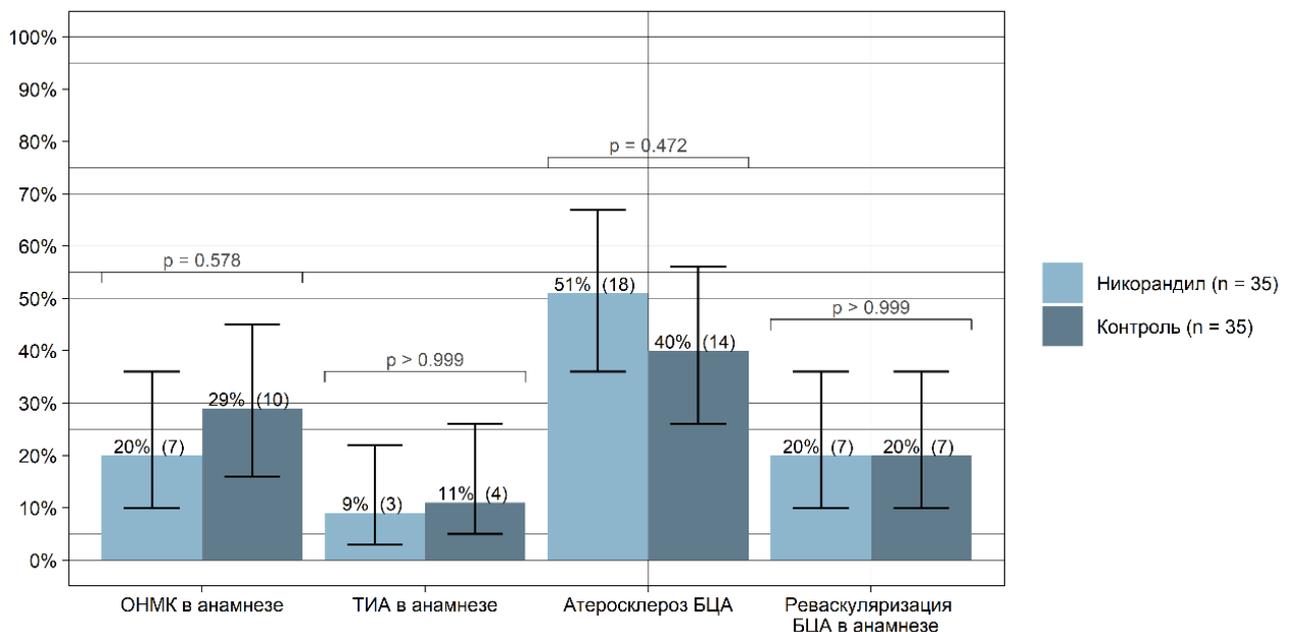


Рисунок 11 - Распространенность цереброваскулярных болезней в основной и контрольной группах

Дислипидемией страдали 51% больных основной группы и 43% - контрольной. На догоспитальном этапе целевой уровень ХС ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л) был достигнут в 6 (8,6%) случаях, из них 2 (6%) в группе никорандила и 4 (11%) в группе контроля (рисунок 12).

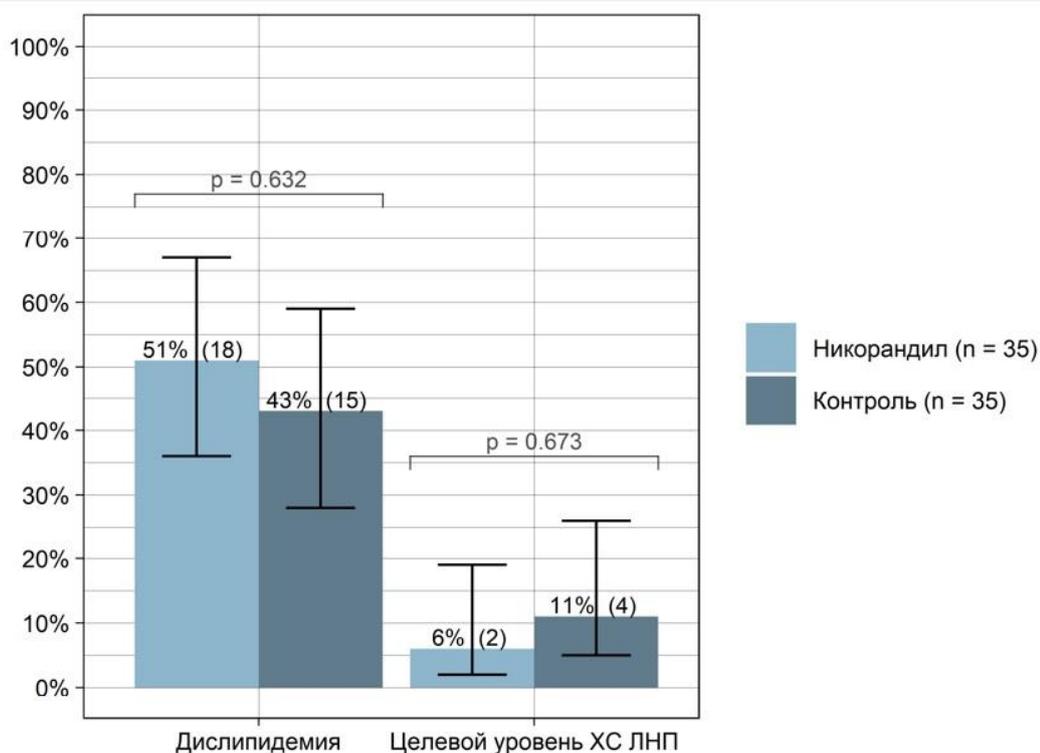


Рисунок 12 - Распространенность дислипидемии и эффективность гиполипидемической терапии на догоспитальном этапе

МФА с вовлечением трех сосудистых бассейнов (коронарные, каротидные и артерии нижних конечностей) верифицирован у 51% пациентов основной группы и у 40% группы контроля.

Таким образом, у всех больных ЗАНК, включенных в исследование, выявлялись множественные факторы ССР и коморбидные состояния.

Пациенты основной и контрольной группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам характеру и длительности операции (таблица 7).

Таблица 7 - Клиническая характеристика и периоперационные параметры пациентов основной и контрольной групп

Показатель (описание значений)	Группа никорандила (n = 35)	Группа контроля (n = 35)	Сравнение	
			Различие	p-уровень
Мужчины (n, (%))	30 (85.7%)	26 (74.3%)	—	Общее сравнение: 0.371
Женщины (n, (%))	5 (14.3%)	9 (25.7%)		
Возраст, лет (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	67 [60; 70] 65.14±8.65 (43 - 83)	65 [61.5; 68.5] 65.54±8.2 (49 - 89)	psevdo MED [95%CI]: -1 [-4; 3] SMD [95%CI]: - 0.05 [-0.52; 0.42]	0.676
ИМТ, кг/м ² (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	26.3 [24.35; 29.07] 26.62±4 (18.2 - 38.1)	26.6 [25.05; 31.65] 28.2±5.41 (20.1 - 40.6)	psevdo MED [95%CI]: 1 [-1; 3.4] SMD [95%CI]: - 0.33 [-0.8; 0.14]	0.327
Наследственность ССЗ (n, % [95%ДИ])	29, 83% [67%; 92%]	27, 77% [61%; 88%]	0.7 [0.2; 2.7]	0.766
Ожирение (n, % [95%ДИ])	8, 23% [12%; 39%]	11, 31% [19%; 48%]	1.5 [0.5; 5.2]	0.592
Избыточный вес или ожирение (n, % [95%ДИ])	25, 71% [55%; 84%]	26, 74% [58%; 86%]	1.2 [0.4; 3.8]	>0.999
Курение (n, % [95%ДИ])	29, 83% [67%; 92%]	27, 77% [61%; 88%]	0.7 [0.2; 2.7]	0.766
Длительность курения, годы, (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	30 [20; 41] 27.54±17.06 (0 - 50)	30 [12.5; 36] 23.63±16.01 (0 - 50)	psevdo MED [95%CI]: -4 [-12; 3] SMD [95%CI]: 0.24 [-0.23; 0.71]	0.261
АГ, (n, % [95%ДИ])	32, 91% [78%; 97%]	30, 86% [71%; 94%]	0.6 [0.1; 3.2]	0.710
Длительность ИБС, годы, (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	7 [6; 9.5] 8.8±4.59 (4 - 27)	9 [7; 12] 9.11±2.99 (3 - 14)	psevdo MED [95%CI]: 1 [-1; 3] SMD [95%CI]: - 0.08 [-0.55; 0.39]	0.178

ФК стенокардии, (n, (%))	II - 22 (62.9%) III - 4 (11.4%)	II - 21 (60%) III - 2 (5.7%)	—	Общее сравнение: 0.579
ИМ в анамнезе, (n, % [95%ДИ])	9, 26% [14%; 42%]	12, 34% [21%; 51%]	1.5 [0.5; 4.8]	0.603
ЧКВ в анамнезе, (n, % [95%ДИ])	8, 23% [12%; 39%]	12, 34% [21%; 51%]	1.7 [0.5; 5.9]	0.428
КШ в анамнезе, (n, % [95%ДИ])	4, 11% [5%; 26%]	7, 20% [10%; 36%]	1.9 [0.4; 9.9]	0.513
ФП, (n, % [95%ДИ])	6, 17% [8%; 33%]	9, 26% [14%; 42%]	1.7 [0.5; 6.5]	0.561
ЖЭ, (n, % [95%ДИ])	9, 26% [14%; 42%]	4, 11% [5%; 26%]	0.4 [0.1; 1.5]	0.218
ФК ХСН, (n, %)	0 - 12 (34.3%) II - 23 (65.7%)	0 - 14 (40%) II - 21 (60%)	—	Общее сравнение: 0.805
Уровень NT- proBnP, пг/мл, (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	208 [83; 419] 312.29±316.61 (21 - 1356)	117 [90; 457] 261.14±272.69 (46 - 1387)	psevdo MED [95%CI]: -9 [- 119; 46] SMD [95%CI]: 0.17 [-0.3; 0.64]	0.796
Повышение NT-proBnP, (n, % [95%ДИ])	13, 37% [23%; 54%]	11, 31% [19%; 48%]	0.8 [0.3; 2.3]	0.802
ФВ ЛЖ, %, (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	60 [56; 64] 59.06±7.84 (40 - 70)	55 [50.5; 60.5] 55.49±6.54 (43 - 71)	psevdo MED [95%CI]: -5 [-8; - 1] SMD [95%CI]: 0.49 [0.02; 0.97]	0.19
ФВ ЛЖ <50%, (n, % [95%ДИ])	6, 17% [8%; 33%]	8, 23% [12%; 39%]	1.4 [0.4; 5.7]	0.766
Гемоглобин, г/л, (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	136 [122; 145.05] 133.64±15.55 (95 - 157.8)	127.7 [118.75; 144.85] 131.57±17.92 (100.8 - 165.9)	psevdo MED [95%CI]: -3 [-12; 6] SMD [95%CI]: 0.12 [-0.35; 0.59]	0.496
Глюкоза, ммоль/л, (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	5.55 [5.13; 6.41] 6.31±2.2 (4.1 - 14)	5.71 [5.38; 7.04] 6.47±1.84 (4.66 - 14.22)	psevdo MED [95%CI]: 0.27 [- 0.14; 0.76] SMD [95%CI]: - 0.08 [-0.55; 0.39]	0.148
Креатинин, мкмоль/л, (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	86 [75; 102.5] 95.43±35.1 (58 - 241)	84 [73; 97.5] 85.2±18.27 (57 - 142)	psevdo MED [95%CI]: -5 [-14; 5] SMD [95%CI]: 0.37 [-0.11; 0.84]	0.347

СКФ, мл/мин/1.73, (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	81 [61.5; 89.5] 76.39±22.98 (26 - 138)	71 [63.5; 87.5] 76.23±18.32 (45 - 123)	psevdo MED [95%CI]: -2 [-12; 8.17] SMD [95%CI]: 0.01 [-0.46; 0.48]	0.733
ХБП, (n, % [95%ДИ])	9, 26% [14%; 42%]	6, 17% [8%; 33%]	0.6 [0.2; 2.2]	0.561
СД, (n, % [95%ДИ])	9, 26% [14%; 42%]	11, 31% [19%; 48%]	1.3 [0.4; 4.3]	0.792
ОНМК в анамнезе, (n, % [95%ДИ])	7, 20% [10%; 36%]	10, 29% [16%; 45%]	1.6 [0.5; 5.7]	0.578
ТИА в анамнезе, (n, % [95%ДИ])	3, 9% [3%; 22%]	4, 11% [5%; 26%]	1.4 [0.2; 10.1]	>0.999
Атеросклероз БЦА, (n, % [95%ДИ])	18, 51% [36%; 67%]	14, 40% [26%; 56%]	0.6 [0.2; 1.8]	0.472
Операции на БЦА, (n, % [95%ДИ])	7, 20% [10%; 36%]	7, 20% [10%; 36%]	1 [0.3; 3.8]	>0.999
Реваскуляризация нижних конечностей в анамнезе, (n, % [95%ДИ])	16, 46% [30%; 62%]	16, 46% [30%; 62%]	1 [0.4; 2.8]	>0.999
ХОБЛ, (n, % [95%ДИ])	9, 26% [14%; 42%]	14, 40% [26%; 56%]	1.9 [0.6; 6.1]	0.309
Язвенная болезнь, (n, % [95%ДИ])	5, 14% [6%; 29%]	13, 37% [23%; 54%]	3.5 [1; 14.4]	0.054
RCRI ≥3 баллов, (n, % [95%ДИ])	34, 97% [85%; 99%]	32, 91% [78%; 97%]	0.3 [0; 4.2]	0.614
ОХС, ммоль/л (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	4.35 [3.81; 5.16] 4.54±1.1 (2.61 - 7.41)	4.5 [3.34; 5.11] 4.3±1.11 (2 - 6.49)	psevdo MED [95%CI]: -0.2 [- 0.72; 0.4] SMD [95%CI]: 0.21 [-0.26; 0.68]	0.557
ХС ЛПНП, ммоль/л, (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	2.43 [2.03; 3.16] 2.64±0.98 (1.14 - 5.3)	2.4 [1.77; 2.95] 2.4±0.8 (0.82 - 3.91)	psevdo MED [95%CI]: -0.19 [- 0.62; 0.28] SMD [95%CI]: 0.28 [-0.19; 0.75]	0.474
ХС ЛПВП, ммоль/л, (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	1.04 [0.84; 1.31] 1.15±0.43 (0.62 - 2.98)	1.01 [0.88; 1.29] 1.14±0.33 (0.72 - 2.1)	psevdo MED [95%CI]: 0.02 [- 0.13; 0.14] SMD [95%CI]: 0.03 [-0.44; 0.5]	0.851

Триглицериды, ммоль/л (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	1.59 [1.04; 1.94] 1.62±0.79 (0.45 - 4.05)	1.33 [1.06; 2.3] 1.68±0.99 (0.45 - 5.62)	psevdo MED [95%CI]: -0.04 [- 0.38; 0.37] SMD [95%CI]: - 0.07 [-0.54; 0.4]	0.814
Дислипидемия, (n, % [95%ДИ])	18, 51% [36%; 67%]	15, 43% [28%; 59%]	0.7 [0.2; 2]	0.632
Целевой уровень ХС ЛПНП, (n, % [95%ДИ])	2, 6% [2%; 19%]	4, 11% [5%; 26%]	2.1 [0.3; 24.9]	0.673
вч-сТн до операции, нг/мл (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	0.003 [0; 0.01] 0.01±0.01 (0 - 0.03)	0.003 [0; 0] 0±0 (0 - 0.03)	psevdo MED [95%CI]: 0 [0; 0] SMD [95%CI]: 0.35 [-0.12; 0.82]	0.559
вч-сТн после операции, нг/мл (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	0.003 [0; 0.01] 0.01±0.01 (0 - 0.03)	0.003 [0; 0.01] 0.01±0.02 (0 - 0.08)	psevdo MED [95%CI]: 0 [0; 0] SMD [95%CI]: - 0.44 [-0.91; 0.04]	0.621
Время операции, мин (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	190 [180; 200] 192.71±22.37 (170 - 270)	190 [180; 195] 189.43±14.03 (160 - 220)	psevdo MED [95%CI]: 0 [-10; 5] SMD [95%CI]: 0.18 [-0.29; 0.65]	0.896
Количество койко- дней, сут (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	8 [7; 9.5] 8.4±1.68 (6 - 12)	9 [7.5; 11] 9.51±2.79 (6 - 18)	psevdo MED [95%CI]: 1 [0; 2] SMD [95%CI]: - 0.48 [-0.96; -0.01]	0.103

Примечание: ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; вч-сТн - высокочувствительный сердечный тропонин; NT-proBNP - N-концевой натрийуретический пептид про-В-типа; RCRI - Revised Cardiac Risk Index.

При поступлении в группе никорандила у 62,9% пациентов присутствовала клиника стенокардии II ФК и у 11,4% - III ФК. В контрольной группе 60% и 5,7%, соответственно. ФП страдали 6 (17,1%) пациентов группы никорандила и 9 (27,7%) - группы контроля. ИМ перенесли 9 (25,7%) больных основной группы и 12 (34,3%)

- контрольной. В группе никорандила у 8 (22,9%) пациентов проведено ЧКВ и 4 (11,4%) - КШ. В контрольной группе у 12 (34,3%) и 7 (20%) пациентов соответственно. При этом выполнение реваскуляризации миокарда не было обусловлено фактом предстоящей сосудистой операции.

Обе группы пациентов также были сопоставимы и по характеру медикаментозной терапии в предоперационном периоде (таблица 8).

Таблица 8 - Медикаментозная терапия пациентов основной и контрольной группы в предоперационном периоде

Показатель (n, % [95%ДИ])	Группа никорандила (n = 35)	Группа контроля (n = 35)	Сравнение	
			Различие	P-уровень
ББ	31, 89% [74%; 95%]	31, 89% [74%; 95%]	1 [0.2; 5.9]	>0.999
БМКК	13, 37% [23%; 54%]	16, 46% [30%; 62%]	1.4 [0.5; 4.1]	0.628
иАПФ	15, 43% [28%; 59%]	23, 66% [49%; 79%]	2.5 [0.9; 7.5]	0.092
БРА	17, 49% [33%; 64%]	10, 29% [16%; 45%]	0.4 [0.1; 1.3]	0.140
Диуретики	9, 26% [14%; 42%]	12, 34% [21%; 51%]	1.5 [0.5; 4.8]	0.603
Статины	35, 100% [90%; 100%]	33, 94% [81%; 98%]	0 [0; 5.3]	0.493
Аспирин	34, 97% [85%; 99%]	31, 89% [74%; 95%]	0.2 [0; 2.5]	0.356
Клопидогрел	15, 43% [28%; 59%]	13, 37% [23%; 54%]	0.8 [0.3; 2.3]	0.808
Антикоагулянты	8, 23% [12%; 39%]	9, 26% [14%; 42%]	1.2 [0.3; 4.1]	>0.999
Варфарин	1, 3% [1%; 15%]	4, 11% [5%; 26%]	4.3 [0.4; 22.2]	0.356
ПОАК	7, 20% [10%; 36%]	5, 14% [6%; 29%]	0.7 [0.1; 2.8]	0.752

Примечание: ББ — бета-адреноблокаторы; БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

При приеме никорандила в основной группе в дозе 20 мг за 2 часа до операции не зарегистрировано случаев развития побочных эффектов действия препарата и не зафиксировано эпизодов выраженной гипотензии (САД <100 мм рт.ст.).

Всем больным выполнили БПШ. Под общей анестезией разрезами в нижней и верхней третях бедра выделяли подколенную (ПКА) и общую бедренную артерию (ОБА) соответственно. Из отдельных кожных разрезов выделяли ствол БПВ. Формировали дистальный анастомоз между аутовеной и ПКА, проксимальный анастомоз между аутовеной и ОБА. После пуска кровотока и определения отчетливой пульсации зоны реконструкции выполняли послойный шов ран с оставлением дренажей в местах артериального доступа и наложением асептической повязки. Длительность операции в среднем составила 190 мин. в обеих группах (рисунок 13).

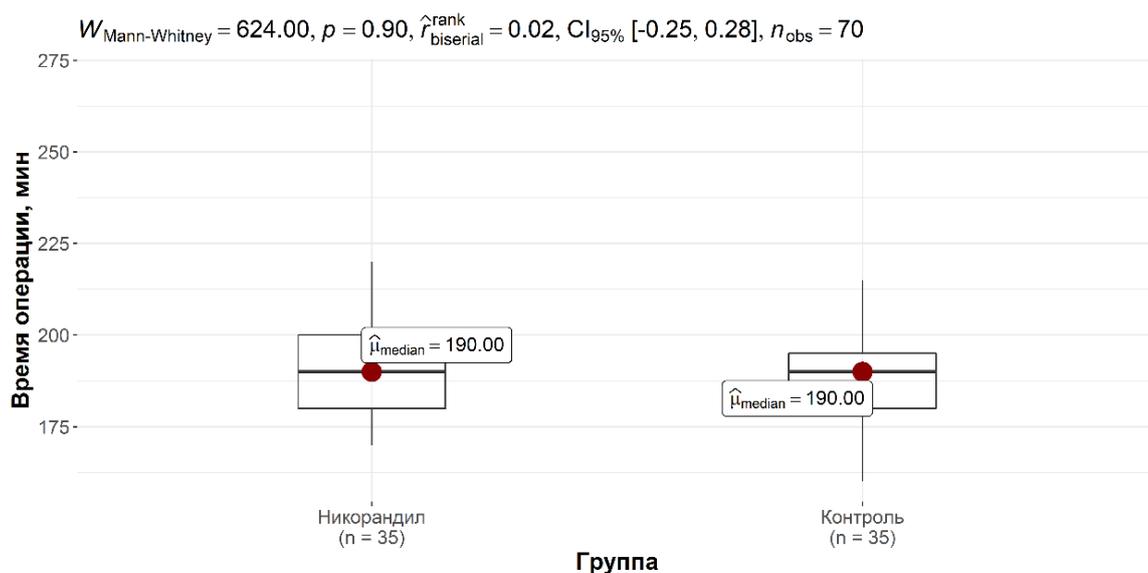


Рисунок 13 - Длительность операции у пациентов основной и контрольной группы

Осложнения в раннем послеоперационном периоде выявлены у 14 (20%) пациентов: у 3 (9%) - в основной группе и у 11 (31%) - в контрольной.

Летальных исходов, ИМ, ТИА и ОНМК в обеих группах наблюдения не зарегистрировано. Выявлено статистически значимое межгрупповое различие при анализе случаев повреждения миокарда (рисунок 14).

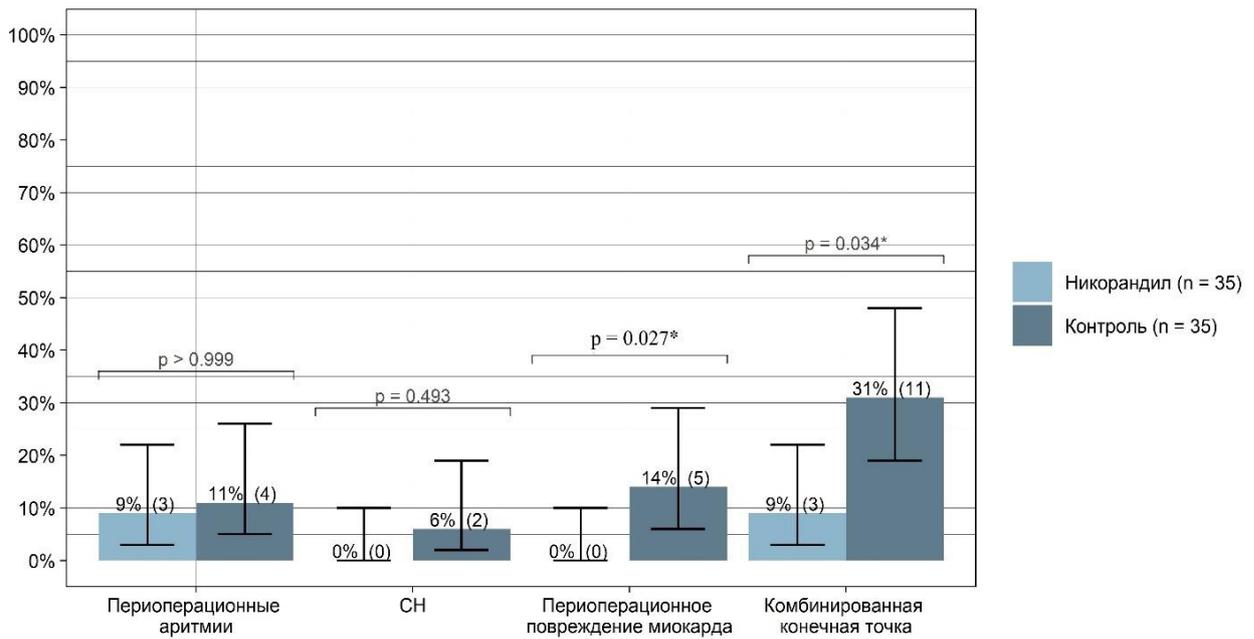


Рисунок 14 - Частота возникновения кардиальных осложнений при бедренно-подколенном шунтировании в основной и контрольной группах

Так, в контрольной группе в 5 случаях уровень вч-сТн через 24 часа после операции превысил пороговые значения, что свидетельствовало об интраоперационном повреждении миокарда, в группе никорандила динамика повышения вч-сТн отсутствовала (0% vs. 14%, $p=0,027$) (рисунок 15).

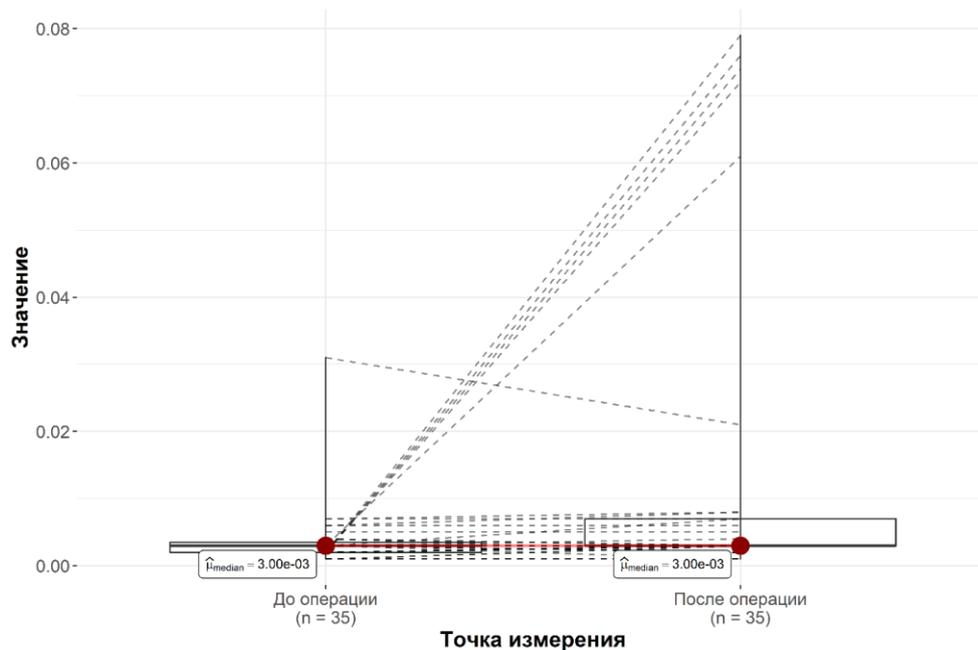


Рисунок 15 - Динамика уровня высокочувствительного сердечного тропонина через 24 часа после операции у больных контрольной группы

Статистически значимого различия средних значений вч-сТн после операции в обеих группах получено не было (рисунок 16).

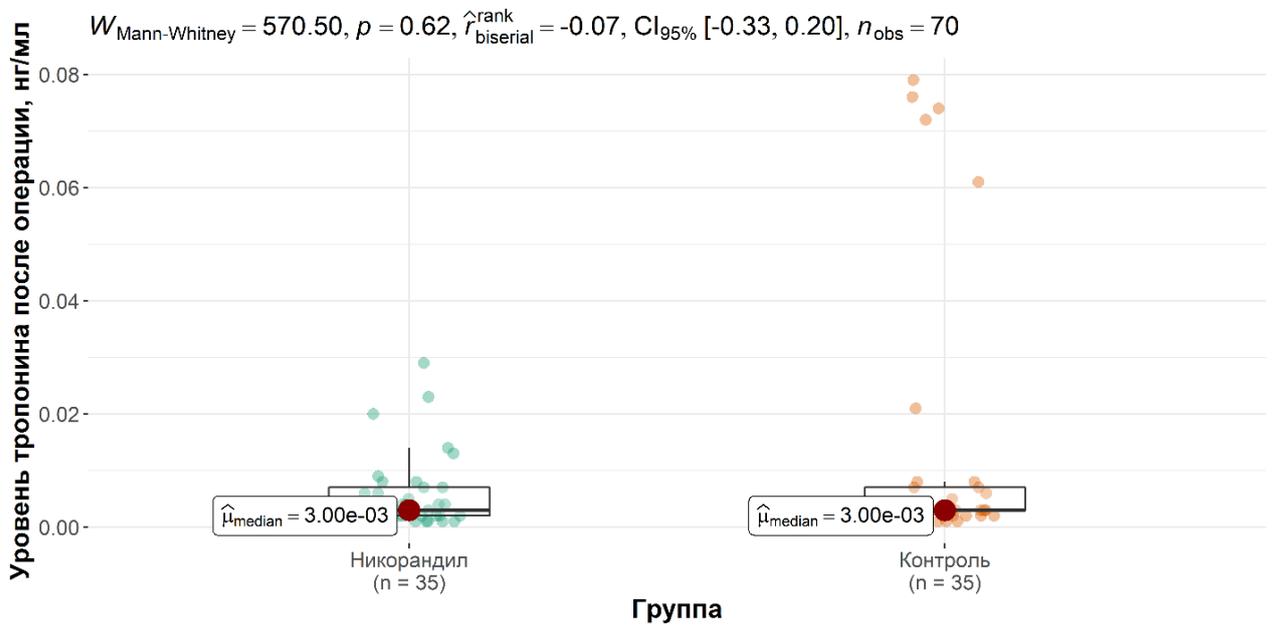


Рисунок 16 - Уровень высокочувствительного сердечного тропонина у больных основной и контрольной группы через 24 ч после операции

Нарушения ритма зарегистрированы у 3 пациентов основной группы (пароксизмы ФП) и у 4 - в контрольной (пароксизмы ФП) (рисунок 14). Нарушения ритма купированы в условиях отделения реанимации. Явления СН в периоперационном периоде наблюдались у 2 больных контрольной группы при отсутствии в группе никорандила (рисунок 14). В основной группе пациентов, получающих никорандил, отмечено статистически значимое снижение общей частоты ССО (повреждение миокарда, ИМ, нарушения ритма, СН, ОНМК) в раннем послеоперационном периоде (9% vs. 31%, $p=0,034$) (таблица 9, рисунок 14).

Таблица 9 – Частота периоперационных кардиальных осложнений

Показатель	Группа никорандила (n=35)	Группа контроля (n=35)	р-критерий
Повреждение миокарда, n (%)	0 (0)	5 (14)	0,027*
ИМ, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
Нарушения ритма, n (%)	3 (9)	4 (11)	>0,999
Сердечная недостаточность, n (%)	0 (0)	2 (6)	0,493
Комбинированная конечная точка, n (%)	3 (9)	11 (31)	0,034*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

С целью выявления статистически значимых предикторов кардиальных осложнений проанализирована сопутствующая патология у всех пациентов и проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ.

При сравнении показателей между подгруппами пациентов с и без кардиальных осложнений группы никорандила установлена взаимосвязь их возникновения с ожирением при отсутствии влияния возраста, курения, дислипидемии, АГ, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), СД и ХБП (таблица 10).

Таблица 10 - Сравнение показателей между подгруппами группы никорандила (отсутствие vs. наличие кардиальных осложнений)

Показатель (описание значений)	Отсутствие осложнений (n = 32)	Наличие осложнений (n = 3)	Сравнение	
			Различие	р-уровень
Возраст, лет (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	67 [60; 70] 65.34±8.9 (43 - 83)	66 [61; 66.5] 63±6.08 (56 - 67)	psevdo MED [95%CI]: -3 [-13; 7] SMD [95% CI]: 0.27 [-0.92;	0.425

			1.45]	
ИМТ, кг/м ² (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	26 [24.2; 27.88] 25.97±3.37 (18.2 - 32)	32.1 [31.4; 35.1] 33.63±3.93 (30.7 - 38.1)	psevdo MED [95%CI]: 6.7 [2.9; 12.5] SMD [95%CI]: -2.25 [-3.55; - 0.95]	0.010*
Ожирение (n, % [95%ДИ])	5, 16% [7%; 32%]	3, 100% [44%; 100%]	—	0.009*
Курение (n, % [95%ДИ])	27, 84% [68%; 93%]	2, 67% [21%; 94%]	0.4 [0; 26.2]	0.442
АГ, (n, % [95%ДИ])	29, 91% [76%; 97%]	3, 100% [44%; 100%]	Inf [0; Inf]	>0.999
СКФ, мл/мин/1.73, (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	82 [66.12; 88.75] 77.86±22.19 (26 - 138)	45 [43; 70.5] 60.67±30.66 (41 - 96)	psevdo MED [95%CI]: - 23.09 [-47; 15.71] SMD [95%CI]: 0.75 [-0.44; 1.95]	0.316
ХБП, (n, % [95%ДИ])	7, 22% [11%; 39%]	2, 67% [21%; 94%]	6.6 [0.3; 436.2]	0.156
СД, (n, % [95%ДИ])	8, 25% [13%; 42%]	1, 33% [6%; 79%]	1.5 [0; 32.2]	>0.999
ОНМК в анамнезе, (n, % [95%ДИ])	6, 19% [9%; 35%]	1, 33% [6%; 79%]	2.1 [0; 47.2]	0.499
ХОБЛ, (n, % [95%ДИ])	9, 28% [16%; 45%]	0, 0% [0%; 56%]	0 [0; 7.2]	0.553
Дислипидемия, (n, % [95%ДИ])	16, 50% [34%; 66%]	2, 67% [21%; 94%]	2 [0.1; 125.1]	>0.999

При сравнении показателей между подгруппами пациентов с и без кардиальных осложнений группы контроля установлена взаимосвязь их возникновения с анамнезом перенесенного ОНМК при отсутствии влияния факторов ССР и других коморбидных состояний (таблица 11).

Таблица 11 - Сравнение показателей между подгруппами группы контроля (отсутствие vs. наличие кардиальных осложнений)

Показатель (описание значений)	Отсутствие осложнений (n = 24)	Наличие осложнений (n = 11)	Сравнение	
			Различие	p-уровень
Возраст, лет (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	66 [62; 69] 66.33±7.17 (53 - 81)	62 [59.5; 66] 63.82±10.27 (49 - 89)	psevdo MED [95%CI]: -4 [-8; 2] SMD [95%CI]: 0.31 [-0.41; 1.02]	0.159
ИМТ, кг/м ² (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	26.6 [25.2; 32.48] 28.28±5.42 (20.1 - 40.4)	26.6 [24.34; 30.8] 28.01±5.65 (21.2 - 40.6)	psevdo MED [95%CI]: -0.55 [- 4.4; 4.09] SMD [95%CI]: 0.05 [-0.66; 0.76]	0.831
Ожирение (n, % [95%ДИ])	7, 29% [15%; 49%]	4, 36% [15%; 65%]	1.4 [0.2; 7.8]	0.709
Курение (n, % [95%ДИ])	20, 83% [64%; 93%]	7, 64% [35%; 85%]	0.4 [0.1; 2.5]	0.226
АГ, (n, % [95%ДИ])	20, 83% [64%; 93%]	10, 91% [62%; 98%]	2 [0.2; 108.1]	>0.999
СКФ, мл/мин/1.73, (МЕД [Q1; Q3] СРЕД±СО (МИН - МАКС))	72.5 [63.75; 85.25] 74.25±14.63 (48 - 109)	70 [64.5; 101] 80.55±24.88 (45 - 123)	psevdo MED [95%CI]: 3.45 [- 11; 22] SMD [95%CI]: - 0.34 [-1.06; 0.38]	0.709
ХБП, (n, % [95%ДИ])	4, 17% [7%; 36%]	2, 18% [5%; 48%]	1.1 [0.1; 9.5]	>0.999
СД, (n, % [95%ДИ])	6, 25% [12%; 45%]	5, 45% [21%; 72%]	2.4 [0.4; 14.3]	0.263
ОНМК в анамнезе, (n, % [95%ДИ])	3, 12% [4%; 31%]	7, 64% [35%; 85%]	11.1 [1.7; 99.2]	0.004*
ХОБЛ, (n, % [95%ДИ])	11, 46% [28%; 65%]	3, 27% [10%; 57%]	0.5 [0.1; 2.5]	0.461
Дислипидемия, (n, % [95%ДИ])	11, 46% [28%; 65%]	4, 36% [15%; 65%]	0.7 [0.1; 3.6]	0.721

В результате проведенного однофакторного регрессионного анализа среди всех показателей выявлены статистически значимые для риска кардиальных осложнений предикторы – ожирение, ОНМК в анамнезе и атеросклероз БЦА.

Наличие ожирения увеличивает риск в 3,67 раз, ОНМК в анамнезе – в 6,96 раз, атеросклероз БЦА – в 3,86 раз (таблица 12).

Таблица 12 - Факторы риска кардиальных осложнений среди показателей наличия сопутствующей патологии у всех пациентов

Предиктор	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ [95% ДИ]	p-критерий	ОШ [95% ДИ]	p-критерий
ОНМК в анамнезе	6.96 [1.98; 26.3]	0.003*	11.35 [2.32; 73.6]	0.005*
Ожирение	3.67 [1.07; 12.84]	0.038*	4.7 [0.9; 29.61]	0.074
Атеросклероз БЦА	3.86 [1.14; 15.52]	0.038*	–	–

Проведенный многофакторный регрессионный анализ выявил, что наличие ОНМК в анамнезе увеличивает риск осложнений в 11.35 раз ($p = 0.005$).

В многофакторной модели с помощью ROC анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности (рисунок 17, таблица 13) – 57.1% и специфичности – 98.2% у порогового значения вероятности комбинированной конечной точки - 47.4%.

Для исследования прогностических свойств многофакторной модели прогноза осложнений комбинированной конечной точки составлены таблица соответствия (таблица 13) и рассчитаны прогностические показатели (таблица 14).

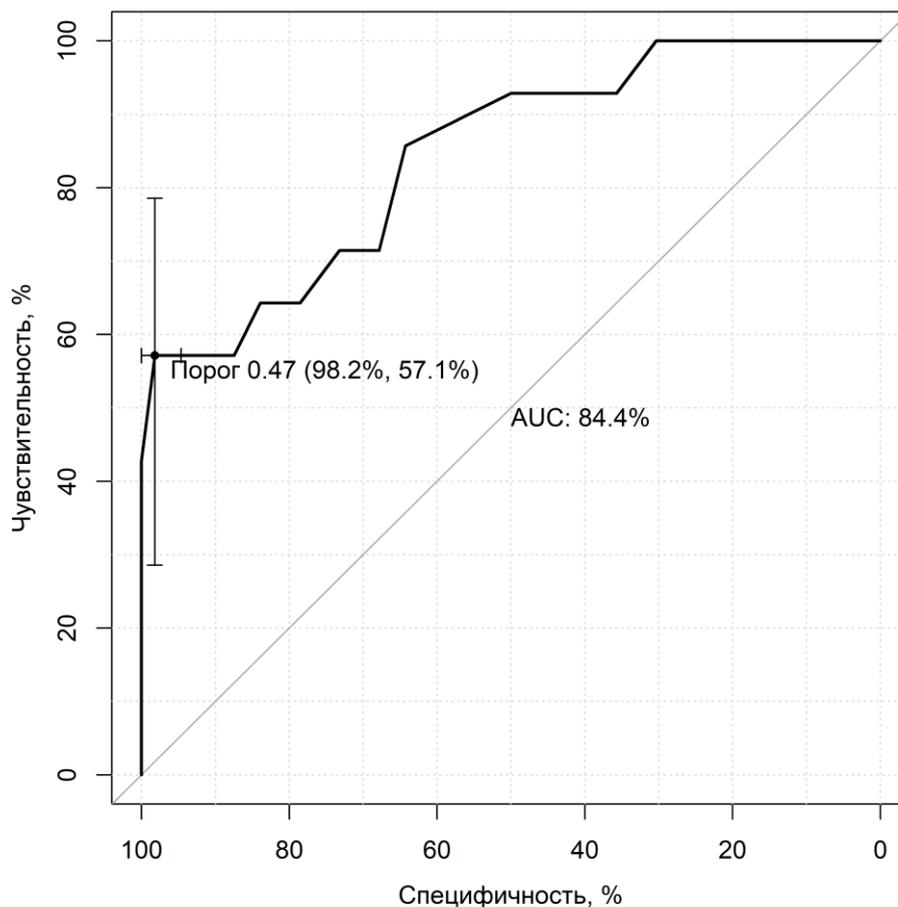


Рисунок 17 - ROC – кривая многофакторной модели кардиальных осложнений

Таблица 13 - Таблица соответствия многофакторной модели кардиальных осложнений

Пациенты	Наличие осложнений	Отсутствие осложнений	Всего
Положительный прогноз осложнений	8	1	9
Отрицательный прогноз осложнений	6	55	61
Всего	14	56	70

Таблица 14 - Прогностические показатели многофакторной модели кардиальных осложнений

Характеристика	Значение [95%ДИ]
Частота случаев метода	12.9% [6.1%; 23%]
Фактическая частота случаев	20% [11.4%; 31.3%]
Чувствительность	57.1% [28.9%; 82.3%]
Специфичность	98.2% [90.4%; 100%]
Положительная прогностическая ценность	90% [80.5%; 95.9%]
Отрицательное прогностическое значение	73.3 [7.8; 691]
Положительное отношение правдоподобия	1.8 [1.2; 5.2]
Отрицательное отношение правдоподобия	0.6 [0.2; 0.8]

Уровень значимости теста Хосмера-Лемешова $p = 0.383$, что говорит о согласованности прогностических частот откалиброванной модели с фактическими частотами осложнений. Комплексная метрика AUC = 84.4% демонстрирует удовлетворительное качество классификации модели.

В результате проведенного однофакторного регрессионного анализа среди всех показателей у пациентов в группе контроля выявлены статистически значимые для риска кардиальных осложнений предикторы – ОНМК в анамнезе и ФВ ЛЖ <50%. Наличие ОНМК в анамнезе увеличивает риск осложнений в 12,25 раз, а ФВ ЛЖ <50% – в 5,83 раза (таблица 15).

Таблица 15 - Факторы риска кардиальных осложнений среди показателей у пациентов в группе контроля

Предиктор	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ [95% ДИ]	p-критерий	ОШ [95% ДИ]	p-критерий
ОНМК в анамнезе	12.25 [2.4; 80.73]	0.004*	40.01 [4.3; 1087.33]	0.006*
ФВ ЛЖ < 50%	5.83 [1.12; 36.08]	0.041*	–	–
Атеросклероз БЦА	4.25 [0.98; 21.08]	0.061	–	–

Проведенный многофакторный регрессионный анализ выявил, что наличие ОНМК в анамнезе увеличивает риск осложнений в 40.01 раз ($p = 0.006$).

В результате проведенного однофакторного регрессионного анализа среди всех показателей выявлен статистически значимый предиктор для риска периоперационного повреждения миокарда – ФВ ЛЖ <50%. Наличие ФВ ЛЖ <50% увеличивает риск повреждения миокарда в 7,36 раз (таблица 16).

Таблица 16 - Факторы риска периоперационного повреждения миокарда среди показателей у всех пациентов

Предиктор	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ [95% ДИ]	Р-критерий	ОШ [95% ДИ]	р-критерий
ФВ ЛЖ < 50%	7.36 [1.1; 61.18]	0.040*	9.15 [1.06; 107.6]	0.048*
ХСН	0.13 [0.01; 0.93]	0.073	0.09 [0; 0.82]	0.059
ОНМК в анамнезе	5.46 [0.83; 44.68]	0.077	6.42 [0.75; 73.08]	0.094

Проведенный многофакторный регрессионный анализ выявил, что наличие ФВ ЛЖ <50% увеличивает риск повреждения миокарда в 9.15 раз ($p = 0.048$).

В многофакторной модели с помощью ROC анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности (рисунок 18, таблица 17) – 60% и специфичности – 96.9% у порогового значения вероятности периоперационного повреждения миокарда - 26.1%.

Для исследования прогностических свойств многофакторной модели прогноза периоперационного повреждения миокарда составлены таблица соответствия (таблица 17) и рассчитаны прогностические показатели (таблица 18).

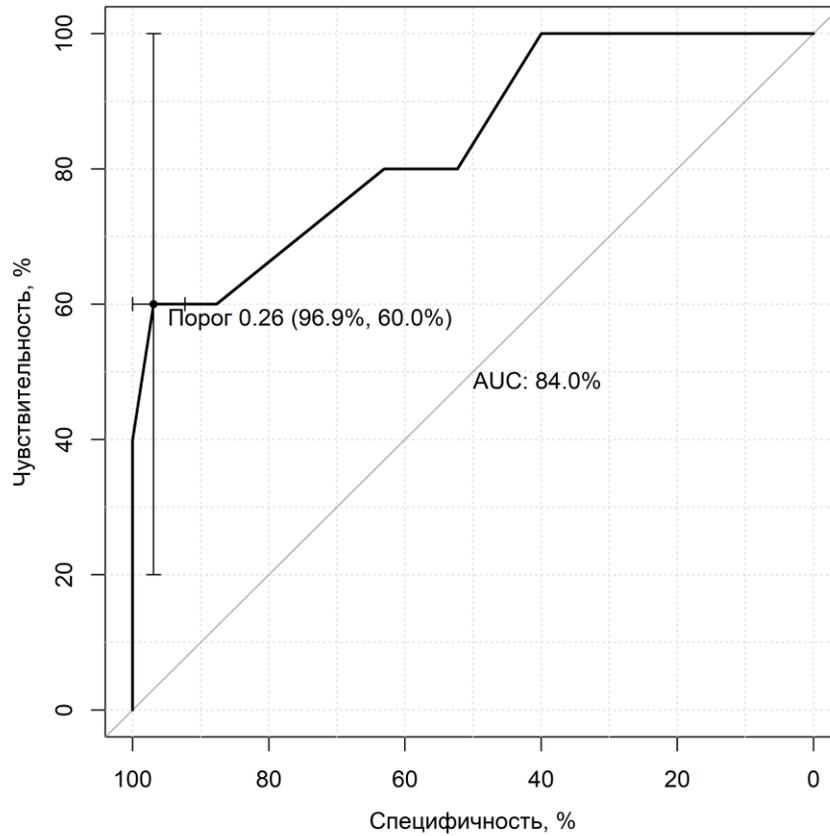


Рисунок 18 - ROC – кривая многофакторной модели периоперационного повреждения миокарда

Таблица 17 - Таблица соответствия многофакторной модели периоперационного повреждения миокарда

Пациенты	Наличие повреждения миокарда	Отсутствие повреждения миокарда	Всего
Положительный прогноз повреждения миокарда	2	2	5
Отрицательный прогноз повреждения миокарда	3	63	65
Всего	5	65	70

Таблица 18 - Прогностические показатели многофакторной модели периоперационного повреждения миокарда

Характеристика	Значение [95%ДИ]
Частота случаев метода	7.1% [2.4%; 15.9%]
Фактическая частота случаев	7.1% [2.4%; 15.9%]
Чувствительность	60% [14.7%; 94.7%]
Специфичность	96.9% [89.3%; 99.6%]
Положительная прогностическая ценность	94.3% [86%; 98.4%]
Отрицательное прогностическое значение	47.2 [4.8; 460.4]
Положительное отношение правдоподобия	1.8 [1.1; 25.1]
Отрицательное отношение правдоподобия	0.6 [0; 0.9]

Уровень значимости теста Хосмера-Лемешова $p = 0.488$, что говорит о согласованности прогностических частот откалиброванной модели с фактическими частотами осложнений. Комплексная метрика AUC = 84% демонстрирует удовлетворительное качество классификации модели.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ

За счет улучшения бюджетного финансирования здравоохранения и создания сети сосудистых центров отмечается неуклонный рост количества операций на периферических артериях [13]. При этом у одного из пяти пациентов, перенесшего операцию высокого риска, в течение года возникают неблагоприятные ССС [130]. Проблема профилактики кардиальных осложнений при сосудистых вмешательствах усугубляется высокой распространенностью факторов ССР и МФА среди больных с заболеваниями периферических артерий [179]. Для снижения частоты периоперационных ССО необходимы модификация образа жизни и факторов риска, проведение рациональной и эффективной фармакологической терапии, решение вопроса о целесообразности предоперационной КАГ и реваскуляризации миокарда, которые должны выполняться согласно существующим рекомендациям, а не только с профилактической целью.

Больные с ЗАНК относятся к категории с очень высокой частотой больших ССС – ИМ, ОНМК и смерти [169]. Несмотря на неблагоприятный прогноз, наблюдение и вторичная профилактика при ЗАНК осуществляются хуже, чем при ИБС и ЦВБ [170]. Основными факторами риска при ЗАНК являются возраст, курение, АГ, СД и дислипидемия, а гендерные особенности остаются дискуссионными до настоящего времени [8, 11].

В ретроспективном исследовании, включавшем 91 пациента, госпитализированных для хирургического лечения ЗАНК, изучались распространенность МФА, факторов ССР и степень их коррекции на амбулаторном этапе, а также особенности медикаментозной терапии на догоспитальном этапе и ее модификации в госпитальном периоде. Вместе с тем уделялось внимание распространенности факторов ССР среди женщин, так как бытует мнение, что ЗАНК страдают преимущественно лица мужского пола [178].

Средний возраст мужчин и женщин с атеросклерозом артерий нижних конечностей не различался, при этом лица в возрасте старше 70 лет среди женщин составляли 38%, а среди мужчин — 18%, что соответствует представлению о более позднем развитии клинических проявлений у женщин [171].

Наиболее часто среди факторов ССР у обследованных больных встречались АГ и курение. Связь между курением и ССС у больных ЗАНК, включая увеличение вероятности острой ишемии конечностей и периоперационных осложнений, хорошо известна, при этом установлено, что отказ от курения приводит к снижению ССР [6, 11, 130]. В обследованной когорте только 35 пациентов прекратили курение, при этом среди лиц, бросивших курить, женщин было значительно меньше, чем мужчин ($p = 0,019$). На момент госпитализации продолжали курить 34% больных.

Ожирением страдали 25 (27,5%) пациентов. Средняя величина ИМТ у мужчин и женщин не различалась, однако ожирение наблюдалось у половины женщин, тогда как у 71,5% мужчин ИМТ был ниже 30 кг/м². Ожирение является установленным фактором риска развития ИБС, однако данные о связи ЗАНК и ИМТ не однозначны и кроме того, в исследовании M. Maksimovic с соавторами была установлена отрицательная связь ИМТ с ЗАНК, особенно в группах курящих пациентов, по клиническим характеристикам близким к больным, включенным в настоящее ретроспективное исследование [172].

СД как ФР поражения периферических артерий занимает второе место по значимости после курения и повышает риск развития ЗАНК почти в 2 раза и ассоциирован с повышением периоперационного риска [51, 130]. Среди обследованных пациентов у 38,5% диагностирован СД, что вдвое больше, чем в популяции больных, включенных в регистр REACH [169]. По данным регистра REACH, наряду с АГ и дислипидемией, у женщин с перемежающейся хромотой отмечалась более высокая частота СД [169], однако в нашем исследовании подобных различий обнаружено не было. Вместе с тем у 9 женщин без указаний на

СД имелся повышенный уровень глюкозы натощак, что требовало проведения дополнительных исследований для исключения СД, поскольку неverified СД встречается у 5% больных ЗАНК [173]. Высокая частота СД у мужчин и женщин в проведенном исследовании может отражать общую тенденцию повсеместного роста заболеваемости СД, что определяет необходимость более тщательного обследования больных.

Дислипидемия по данным лабораторных исследований была диагностирована у 30,8% пациентов, принимавших статины, что позволяет говорить о неэффективности проводимого лечения. Данные о неоптимальном применении гиполипидемических средств и низкой частоте достижения целевого уровня ХС ЛПНП у больных ЗАНК приводятся и в литературе [174], что нашло подтверждение и в нашем анализе.

Пациенты с ЗАНК, направленные для хирургического лечения, характеризовались наличием множественных факторов ССР — три и более факторов имелись у 45% госпитализированных больных, что позволяет говорить о наличии у них высоких рисков периоперационных кардиальных осложнений.

Важной особенностью больных с клиническими признаками ЗАНК и множественными ФР является мультифокальное атеросклеротическое поражение с одновременным вовлечением нескольких артериальных бассейнов. Уточнение распространенности атеросклероза у пациентов с ЗАНК имеет ключевое значение для выбора оптимальной тактики ведения, определения интенсивности лекарственной терапии и своевременных показаний к реваскуляризации пораженных бассейнов. Интерес к проблемам МФА в последние годы способствовал формированию нового подхода к вторичной профилактике у пациентов с ССЗ — применению прямого перорального антикоагулянта ривароксабана в комбинации с аспирином. Эффективность такого подхода у широкого круга больных с атеросклерозом артерий различной локализации была

убедительно продемонстрирована у больных с ИБС, ЗАНК и поражением БЦА [142].

В рандомизированном исследовании EUCLID распространенность МФА составила 43,8% [175]. В проведенном исследовании МФА установлен у 81,3% больных, что существенно выше. При этом поражение, локализующееся в трех артериальных бассейнах, у мужчин встречалось чаще, чем у женщин. В сочетании с ЗАНК у женщин чаще, чем у мужчин, выявлялось поражение БЦА, а частота поражения коронарного русла значимо не различалась. Причины более частого выявления МФА, вероятно, заключаются в различиях использованных критериев поражения артерий, а также в составе обследованных больных. В ретроспективном исследовании МФА у больных ЗАНК, направленных для хирургического вмешательства, диагностировался на основании комбинации клинических и инструментальных признаков, тогда как в большинстве случаев используют исключительно данные инструментальных исследований и включают больных ИБС после реваскуляризации миокарда. Необходимость выявления атеросклероза коронарных и каротидных артерий у больных ЗАНК обусловлена тесной ассоциацией сочетания ЗАНК, ИБС и ЦВБ с неблагоприятным прогнозом [11, 130].

С целью снижения риска периоперационных ССО у больных ЗАНК перед реваскуляризацией нижних конечностей необходимо проведение эффективного медикаментозного лечения дислипидемии, АГ, ИБС, ХСН [121, 125, 128]. У пациентов с заболеваниями периферических артерий перед внесердечными операциям рекомендовано применение статинов, ББ, блокаторов РААС, проведение адекватной антитромботической терапии. В нашем исследовании показано, что проводимая на догоспитальном этапе медикаментозная коррекция не является оптимальной. Назначение статинов на догоспитальном этапе отмечено в 80,2% случаев, при этом особенно следует подчеркнуть низкую эффективность проводимого лечения. Блокаторы РААС и ББ не получали 14% пациентов, нуждающихся в их приеме, включая больных, перенесших ИМ и ХСН. Диуретики

использовались в 23% случаев и в основном с целью коррекции АГ, при этом среди пациентов с ХСН их получали 41%. Дезагрегантную терапию в том или ином объеме получала большая часть больных, госпитализированных для операции: 82,4% человек принимали аспирин, в том числе 20% в комбинации с клопидогрелем, учитывая перенесенное ЧКВ или ОКС в течение года до настоящей госпитализации, 4,4% - клопидогрел и 2,2% - тикагрелор. Антикоагулянты для профилактики тромбоэмболических осложнений получали 19 больных, из них 10 – варфарин и 9 – ПОАК.

В госпитальном периоде отмечена тенденция к оптимизации медикаментозной терапии согласно существующим рекомендациям по лечению пациентов с ИБС перед внесердечными операциями. До 95,6% увеличилось количество пациентов, получающих статины. При этом у 3 больных, не получавших статины имелись данные о непереносимости данной группы препаратов. Частота назначения ББ составила 80,2% за счет их применения у лиц с ИБС и ХСН. Отмечено более частое назначение БРА (39,6%) и иАПФ - 51 (56%) у больных с АГ или ХСН. За счет назначения диуретиков лицам с ХСН частота их применения выросла до 40,1%.

Монотерапия клопидогрелем и тикагрелором в послеоперационном периоде не проводилась. Монотерапия аспирином после открытой реваскуляризации нижних конечностей назначена 26% пациентам. В 3 случаях у больных с высоким риском кровотечения после шунтирующей операции проводилась монотерапия варфарином и в 1 – ПОАК. В остальных случаях проводилась комбинированная антитромботическая терапия: аспирин в комбинации с клопидогрелем применялся у 49,5% больных и с тикагрелором в 2,2% случаях, что было обусловлено проведением эндоваскулярных операций. У 4 пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии, после баллонной ангиопластики со стентированием артерий нижних конечностей использовалась комбинация аспирина с ПОАК и у 3 – с варфарином. После открытых реконструкций

комбинацию аспирина с ПОАК получали 5 больных и с варфарином - 3.

Учитывая, что ЗАНК относится к тяжелым, прогностически неблагоприятным проявлениям системного атеросклероза, а наличие множественных факторов ССР и коморбидных состояний повышает риск периоперационных ССО, их неоптимальная профилактика и лечение у больных ЗАНК должна рассматриваться как важная проблема, решение которой может заключаться в проведении более активной и эффективной медикаментозной терапии на амбулаторном этапе.

Необходимо отметить, что количество препаратов для предупреждения периоперационных кардиальных осложнений ограничено и существует необходимость поиска новых способов предупреждения коронарных событий при сосудистых реконструкциях у больных ИБС. На сегодняшний день, внимание привлекают лекарственные средства, влияющие на метаболизм в миокарде и ГМК сосудов, представителем которых и является никорандил. Препарат обладает двойным механизмом действия. Он представляет собой нитратное производное никотинамида и способен воспроизводить феномен ишемического прекондиционирования, который позволяет повышать устойчивость миокарда к повторным эпизодам гипоксии, снижая число кардиальных событий в периоперационном периоде [153, 161].

До настоящего времени не изучено влияние никорандила на соотношение субстрата NO-синтаз и продуктов синтазных реакций, влияющих на уровень оксида азота [176]. Согласно полученным данным, устойчивость к нарушениям гемодинамики за счет влияния никорандила может в значительной мере объясняться показанным нами увеличением содержания субстрата NO-синтазных реакций – Арг. Так как это происходит при одновременном уменьшении содержания Цит и убедительном увеличении соотношения Арг/Цит, изменение соотношений следует отнести, скорее всего, за счет ресинтеза Арг из Цит.

В проведенной работе получено подтверждение широко известного наблюдения о том, что с нарушением экскреторной функции при ССЗ связано

повышение уровня оГци. На фоне приема никорандила экскреторная функция почек улучшается, вероятно, за счет улучшения местного кровотока, что прослеживается в усилении независимости корреляции соотношения Арг/Цит и СКФ.

В ретроспективном исследовании, включавшем анализ более 10 млн госпитализаций по поводу некардиальной хирургии у взрослых пациентов, общая частота периоперационных фатальных осложнений, ИМ и ОНМК составила 3% [78]. Известно, что кроме непосредственной угрозы жизни у больных с периоперационным повреждением миокарда и ИМ существует повышенный риск смерти в течение первого года после операции [27]. В проспективном когортном исследовании (BASEL-PMI) у 2265 больных (средний возраст 73 года, 43,4% женщин) высокого ССР, перенесших внесердечное хирургическое вмешательство, проводили периоперационный скрининг сердечного тропонина для выявления бессимптомных ССО и оценивали частоту послеоперационных неблагоприятных ССС (смерть, СН, гемодинамически значимые аритмии, ИМ и периоперационное повреждение миокарда) [23]. Частота неблагоприятных ССС составила 15,2% в течение 30 дней и 20,6% в течение 365 дней. В течение первого месяца и в течение года уровень летальности составил 1,2% [95% ДИ 0,9-1,8] и 3,7% (95% ДИ 3,0-4,5), гемодинамически значимых аритмий - 1,2% (95% ДИ 0,9-1,8) и 2,1% (95% ДИ 1,6-2,8), СН - 1,6% (95% ДИ 1,2-2,2) и 4,2% (95% ДИ 3,4-5,1), ИМ - 0,5% (95% ДИ 0,3-0,9) и 1,6% (95% ДИ 1,2-2,2), повреждения миокарда - 13,2% (95% ДИ 11,9-14,7) и 14,8% (95% ДИ 13,4-16,4), соответственно. Отмечено, что наиболее высокая частота ССС регистрировалась до 135-го дня (95% ДИ 104-163) после операции. Таким образом, у каждого пятого, перенесшего внесердечную операцию, в течение 365 дней развиваются неблагоприятные ССС и наиболее высокий риск наблюдается в первые 5 месяцев после операции [23].

Стоит отметить, что существует недооценка частоты периоперационных осложнений и их отдаленных последствий ввиду отсутствия скрининга маркеров

повреждения миокарда в повседневной клинической практике [71].

С учетом высокого риска ССО, подготовке пациентов с ИБС перед сосудистыми операциями следует уделять особое значение. В качестве основных стратегий снижения риска осложнений при сосудистых вмешательствах у больных ИБС рассматривают превентивную реваскуляризацию миокарда или оптимизацию медикаментозной терапии с коррекцией факторов ССР. В настоящее время единого мнения в пользу использования того или другого метода снижения периоперационных рисков не существует.

Предотвращение периоперационной ишемии миокарда, приводящей к неблагоприятным кардиальным событиям, служит обоснованием реваскуляризации миокарда перед внесердечной операцией. Одни исследования указывают на снижение частоты периоперационной смертности и ИМ у больных при внекардиальных операциях высокого риска, перенесших предварительную реваскуляризацию миокарда [112]. В других, риск развития послеоперационного ИМ и смертность не отличаются между группами с реваскуляризацией миокарда до операции и без нее [110, 113, 116].

Метаанализ данных больных, перенесших некардиальные операции высокого риска, также не показал существенной разницы между группами коронарной реваскуляризации и медикаментозного лечения в отношении послеоперационной смертности и ИМ (95% ДИ, ОШ 0,85 (0,48-1,50) и 0,95 (0,44-2,08) соответственно) [114]. Кроме того, после установки коронарного стента выполнение последующего внесердечного хирургического вмешательства в течение первого месяца после реваскуляризации связано с увеличением периоперационных рисков [118].

Таким образом, у пациентов со стабильной ИБС профилактическая коронарная реваскуляризация перед некардиальной операцией высокого риска не дает положительных эффектов по сравнению с оптимальным медикаментозным лечением в отношении неблагоприятных ССО, периоперационной и отдаленной смертности.

При этом отсутствие убедительных данных, основанных на крупных исследованиях в пользу превентивной реваскуляризации миокарда при ИБС не исключает проведения коронарной реваскуляризации у пациентов с рефрактерными симптомам на фоне консервативного лечения или при объективизации ишемии.

В качестве медикаментозных средств профилактики коронарных событий перед внесердечными операциями рассматривают ББ, статины, иАПФ, БРА, аспирин.

Положительное влияние ББ заключается в снижении миокардиального стресса и пролонгации времени диастолического наполнения коронарных артерий, что приводит к снижению числа периоперационных коронарных событий [121, 124]. Существующая доказательная база позволяет их использовать у больных ИБС перед сосудистыми реконструкциями.

Снижению риска периоперационных ССО при назначении статинов способствуют их плейотропные механизмы. Эффективность их предоперационного применения отмечена в ряде исследований [125, 125], включая внесердечные операции сосудистого профиля [128]. Эксперты убеждены, что пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза показано назначение статинов перед выполнением артериальных реконструктивных операций [130].

Единого мнения о назначении иАПФ или БРА при внесердечных операциях, несмотря на их органопротективные свойства, в настоящее время нет. Большинство исследований показывает, что прием блокаторов РААС способствует развитию интраоперационной гипотензии и повышению риска ССО [131, 132, 133]. Эксперты ЕОК рекомендуют продолжить их прием до операции у гемодинамически стабильных пациентов с СН и временно отменять у лиц, которым они назначались по поводу АГ [130]. В свою очередь, эксперты АНА рекомендуют не прекращать терапию иАПФ или БРА в предоперационном периоде, а в случае показаний к их отмене возобновлять прием как можно раньше [42].

Вопрос о применении аспирина при внесердечных вмешательствах остается спорным, а ключевая проблема заключается в соотношении рисков тромботических осложнений и кровотечений [136, 137]. В связи с этим целесообразность антиагрегантной терапии в периоперационном периоде должна обсуждаться индивидуально на основании оценки тромботических и геморрагических рисков

Следует обратить внимание, что используемые в настоящее время лекарственные средства для снижения риска периоперационных ССО, в отличие от никорандила, не оказывают непосредственного влияния на метаболизм в кардиомиоцитах.

Полученные в ходе проспективного исследования данные продемонстрировали возможность улучшения клинических исходов сосудистых операций у пациентов со стабильной ИБС при использовании никорандила в дозе 20 мг за 2 ч до вмешательства. Прием препарата в основной группе пациентов приводил к статистически значимому снижению общей частоты кардиальных осложнений (повреждение миокарда, ИМ, нарушения ритма, СН) в раннем послеоперационном периоде (9% vs. 31%, $p=0,034$) и случаев интраоперационного повреждения миокарда (0% vs. 14,3%, $p=0,027$). При этом частота периоперационного повреждения миокарда в исследовании не превышала указанный в литературе уровень в 20% [17]. Кроме того, не зарегистрировано случаев выраженной артериальной гипотензии на фоне его использования.

Согласно рекомендациям ЕОК по лечению ИБС никорандил является лекарственным препаратом второй линии с классом рекомендаций II A и может применяться для профилактики приступов стенокардии и длительного лечения больных стабильной стенокардией в комбинации с другими антиангинальными средствами первой линии или в качестве монотерапии при непереносимости ББ и БМКК [91].

Широкое применение никорандила в настоящее время наблюдается у больных

ИБС при вмешательствах на коронарных артериях. Проведенные метаанализы исследований показали, что использование никорандила при ЧКВ у больных с ИМ или после планового ЧКВ снижало смертность и частоту неблагоприятных ССО [161, 165]. Отмечено снижение риска ССС после ЧКВ при использовании никорандила в пероральной форме [162], при внутривенном применении препарата у больных с ИМ [164], а его интракоронарное введение у с пациентом с ИМ способствовало улучшению перфузии миокарда [168]. Исследователи отмечают, что назначение препарата пациентам со стабильной ИБС в предоперационном периоде КШ способствует улучшению течения раннего послеоперационного периода [166].

Таким образом, полученные результаты исследования подтверждают эффективность применения никорандила перед хирургическими вмешательствами, связанными с ишемией миокарда, который в дополнение к известным механизмам воздействия на клеточный метаболизм вызывает усиление использования Цит для ресинтеза Арг, с увеличением содержания субстрата NO-синтаз - Арг и, соответственно, соотношения Арг/Цит. Этот механизм поддержки функций NO-синтаз открывает дальнейшие перспективы изучения препарата и новый взгляд на возможности его применения в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ишемической болезнью сердца, направляемые на плановую реваскуляризацию нижних конечностей, характеризуются высокой распространенностью факторов сердечно-сосудистого риска: анамнез курения прослеживался у 72,5% больных, продолжали курить на момент госпитализации 34%, артериальная гипертензия встречалась в 81,3% случаев, ожирение – в 27,5%, сахарный диабет – в 38,5%, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности выше 1,4 ммоль/л – в 96,7%.

2. Больные с ишемической болезнью сердца и заболеваниями артерий нижних конечностей характеризуются неудовлетворительным приемом базисных препаратов. Бета-адреноблокаторы принимали 60,4% больных, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы - 81,4%, аспирин - 82,4%, статины - 80,2%. Целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности был достигнут у 3,3% пациентов, целевой уровень артериального давления - у 45,9% больных с артериальной гипертензией.

3. Ожирение, атеросклероз брахиоцефальных артерий, наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, фракция выброса левого желудочка менее 50% ассоциированы с риском кардиальных осложнений у больных ишемической болезнью сердца при плановом бедренно-подколенном шунтировании (ожирение увеличивает риск в 3,67 раз, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – в 6,96 раз, атеросклероз брахиоцефальных артерий – в 3,86 раз, фракция выброса левого желудочка <50% - в 5,83 раз).

4. Через 2 часа после приема никорандила у больных ишемической болезнью сердца перед плановым бедренно-подколенным шунтированием отмечается повышение содержания субстрата NO-синтазных реакций – аргинина, уменьшение содержания цитруллина и увеличение соотношения аргинин/цитруллин при отсутствии достоверного изменения концентрации суммы окислов азота.

4. Назначение никорандила у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца в дозе 20 мг за 2 ч до бедренно-подколенного шунтирования снижает частоту госпитальных неблагоприятных кардиальных осложнений (9% vs. 31%, $p=0,034$), включая частоту повреждения миокарда по динамике уровня высокочувствительного сердечного тропонина (0% vs. 14%, $p=0,027$). Применение никорандила не приводит к нежелательными клинико-лабораторными проявлениям и эпизодам выраженной артериальной гипотензии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца перед плановыми операциями на артериях нижних конечностей необходим эффективный контроль за проведением мероприятий по коррекции факторов сердечно-сосудистого риска, гиполипидемической и антигипертензивной терапии.

2. Для снижения частоты неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца при реваскуляризации нижних конечностей рекомендуется назначение пероральной формы никорандила в дозе 20 мг за 2 часа до операции.

3. Программа для электронных вычислительных машин «Алгоритм подготовки больных ишемической болезнью сердца к плановым внесердечным хирургическим вмешательствам (MedIBS)» позволит структурировать диагностический подход, определить эффективную схему медикаментозного лечения у больных стабильной ишемической болезнью сердца на этапе предоперационной подготовки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные требуют дальнейшего изучения в крупных проспективных рандомизированных исследованиях, с возможностью включения пациентов с ишемической болезнью сердца перед хирургическим лечением заболеваний аорты и брахиоцефальных артерий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВК – антагонисты витамина К
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АдоГци – аденозилгомоцистеин
- Арг – аргинин
- ББ – бета-адреноблокаторы
- БМКК – блокаторы кальциевых каналов
- БПШ – бедренно-подколенное шунтирование
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
- БЦА – брахиоцефальные артерии
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
- ВЭМ – велоэргометрия
- Вч-сТн – высокочувствительный сердечный тропонин
- ГМК – гладкомышечные клетки
- ДАТ – двойная антиагрегантная терапия
- ДИ – доверительный интервал
- ЕОК – Европейское общество кардиологов
- ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
- ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМпST – ИМ с подъемом сегмента ST
- ИМТ – индекс массы тела
- КАГ – коронарная ангиография
- КТ-коронарография – компьютерная ангиография коронарных сосудов
- КШ – коронарное шунтирование

КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия
ЛЖ – левый желудочек
ЛКА – левая коронарная артерия
МЕД – медиана
Мет – метионин
МЕТ – метаболический эквивалент
МНО – международное нормализованное отношение
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
МФА – мультифокальный атеросклероз
ОБА – общая бедренная артерия
оГци – общий гомоцистеин
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОР – отношение рисков
ОХС – общий холестерин
ОШ – отношение шансов
ПКА – подколенная артерия
ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты
РААС – блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РР – разность рисков
РФ – Российская Федерация
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СО – стандартное отклонение
СРЕД – среднее значение
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССР – сердечно-сосудистый риск

ССС – сердечно-сосудистые события

ТИА – транзиторная ишемическая атака

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ФВ - фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – фактор риска

ФРК – фракционного резерва кровотока

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

Цит – цитруллин

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

ACS NSQIP – The American College of Surgery National Surgical Quality Improvement Program

AUB-HAS2 – The American University of Beirut -HAS2 Cardiovascular Risk Index

BNP – натрийуретический пептид В-типа

DASI – индекс активности Duke

MINS – myocardial injury after non-cardiac surgery

NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид про-В-типа

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

RCRI – Revised Cardiac Risk Index

SORT – Surgical Outcome Risk Tool

T1/2 – период полувыведения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age sex specific all-cause and cause specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. - 2015. - № 385. - P. 117-171.
2. Оганов, Р.Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р.Г. Оганов, А.В. Концевая, А.М. Калинина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. - 2011. - Т. 10, № 4. - С. 4-9.
3. Hirsch, A.T. The global pandemic of peripheral artery disease / A.T. Hirsch, S. Duval // *Lancet*. - 2013. - Vol. 382. - № 9901. - P. 1312-1314.
4. Shu, J. Update on peripheral artery disease: epidemiology and evidence-based facts / J. Shu, G. Santulli // *Atherosclerosis*. - 2018. - № 275. - P. 379-381.
5. Popplewell, M.A. Atherosclerotic peripheral artery disease: the growing challenge to improve life and limb / M.A. Popplewell, O. Fisher, R.A. Benson, A. Garnham // *Br J Cardiol*. - 2020. - № 27. - P. S4-S8.
6. Fowkers, F.G. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis / F.G. Fowkers, D. Rudan, I. Rudan [et al] // *Lancet*. - 2013. - Vol. 382. - № 9901. - P. 1329-1340.
7. Smith, G.D. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study / G.D. Smith, M.J. Shipley, G. Rose // *Circulation*. - 1990. - Vol. 82. - № 6. - P. 1925-1931.
8. Hirsch, A.T. On behalf of the American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology, and Council on Epidemiology and Prevention. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association / A.T. Hirsch, M.A. Allison, A.S. Gomes [et al] // *Circulation*. - 2012. - Vol.

125. - № 11. - P. 1449-1472.

9. Weitz, J.I. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review / J.I. Weitz, J. Byrne, G.P. Clagett [et al] // *Circulation*. - 1996. - Vol. 94. - № 11. - P. 3026-3049.

10. Subherwal, S. Peripheral artery disease is a coronary heart disease risk equivalent among both men and women: results from a nationwide study / S. Subherwal, M.R. Patel, L. Kober [et al] // *Eur J Prev Cardiol*. - 2015. - Vol. 22. - № 3. - P. 317-325.

11. Aboyans, V. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / V. Aboyans, J.B. Ricco, M.L. EL Bartelink [et al] // *Eur Heart J*. - 2018. - Vol. 39. - № 9. - P. 763-816.

12. Marbach, J.A. Peripheral artery disease: current diagnosis and management / J.A. Marbach, A.S. Almuflleh, D. So, A.Y. Chong // *Br J Cardiol*. -2020. - № 27. - P. S9-S14.

13. Российский статистический ежегодник [Электронный ресурс]. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994> (дата обращения: 10.10.2022)

14. Kristensen, S.D. 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) / S.D. Kristensen, J. Knuuti, A. Saraste [et al] // *Eur Heart J*. - 2014. - Vol. 35. - № 35. - P. 2383-2431.

15. Poldermans, D. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Noncardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) / D. Poldermans, J.J. Bax, E. Boersma [et al] // *European Heart Journal*. - 2009. - Vol. 30. - № 22. - P. 2769-812.

16. Devereaux, P.J. 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 / P.J. Devereaux, L. Goldman, D.J. Cook [et al] // CMAJ. - 2005. - Vol. 173. - № 6. - P. 627-634.

17. Devereaux, P.J. Writing Committee for the VISION Study Investigators. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery / P.J. Devereaux, B.M. Biccari, A. Sigamani [et al] // J Am Med Assoc. -2017. - Vol. 317. - № 16 - P. 1642-1651.

18. Devereaux, P.J. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery / P.J. Devereaux, D.I. Sessler // N Engl J Med. - 2015. - № 373. - P. 2258-2269.

19. Botto, F. Myocardial injury after non cardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes / F. Botto, P. Alonso-Coello, MTV Chan [et al] // Anesthesiology. - 2014. - № 120. P. 564-578.

20. Devereaux, P.J. Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management / P.J. Devereaux, W. Szczeklik // Eur Heart J. - 2020. - Vol. 41. - № 32. - P. 3083-3091.

21. Thygesen, K. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al] // Eur Heart J. - 2019. - № 40. - P. 237-269.

22. Smilowitz, N.R. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery / N.R. Smilowitz, N. Gupta, Y. Guo [et al] // Heart. - 2018. - Vol. 104. - № 14. - P. 1180-1186.

23. Sazgary, L. Incidence of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery / L. Sazgary, C. Puelacher, G. Lurati Buse [et al] // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. - 2020. - Vol. 10. - № 5. - P. 550-558.

24. Mangano, D.T. Adverse outcomes after surgery in the year 2001- a continuing odyssey / D.T. Mangano // Anesthesiology. - 1998. - Vol. 88. - № 3. - P. 561-564.

25. Cohn, S.L. The cardiac consult for patients undergoing non-cardiac surgery / S.L. Cohn // *Heart*. - 2016. - № 102. - P. 1322-1332.
26. Guay, J. Neuraxial blockade for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews / J. Guay, P. Choi, S. Suresh [et al] // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2014. - № 2014. - P. CD010108.
27. Thomas, S. Association between myocardial injury and cardiovascular outcomes of orthopaedic surgery: a Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) substudy / S. Thomas, F. Borges, M. Bhandari [et al] // *J Bone Joint Surg Am*. - 2020. - № 102. - P. 880-888.
28. Norderud, K. Validation of the European Society of Cardiology and European Society of Anaesthesiology non-cardiac surgery risk score in patients treated with coronary drug-eluting stent implantation / K. Norderud, G. Egholm, T. Thim [et al] // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. - 2019. - № 5. - P. 22-27.
29. Bauer, S.M. New developments in the preoperative evaluation and perioperative management of coronary artery disease in patients undergoing vascular surgery / S.M. Bauer, N.S. Cayne, F.J. Veith // *J Vasc Surg*. - 2010. - № 51. - P. 242-251.
30. Greenhalgh, R.M. United Kingdom EVAR Trial Investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm / R.M. Greenhalgh, L.C. Brown, J.T. Powell, S.G. Thompson, D. Epstein, M.J. Sculpher // *N Engl J Med*. - 2010. - Vol. 362. - № 20. - P. 1863-1871.
31. Wanhainen, A. Editor's choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms / A. Wanhainen, F. Verzini, I. Van Herzeele [et al] // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. - 2019. - № 57. - P. 8-93.
32. Powell, J.T. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years / J.T. Powell, M.J. Sweeting, P. Ulug [et al] // *Br J Surg*. - 2017. - № 104. - P. 66-178.

33. Lederle, F.A. Open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm / F.A. Lederle, T.C. Kyriakides, K.T. Stroupe [et al] // *N Engl J Med.* - 2019. - № 380. - P. 2126-2135.
34. Antoniou, G.A. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease / G.A. Antoniou, N. Chalmers, G.S. Georgiadis [et al] // *J Vasc Surg.* - 2013. - № 57. - P. 242-253.
35. Visseren, F.L.J. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F.L.J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders [et al] // *Eur Heart J.* - 2021. - № 42. - P. 3227-3337.
36. Ashton, C.M. The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery / C.M. Ashton, N.J. Petersen, N.P. Wray [et al] // *Ann Intern Med.* - 1993. - № 118. - P. 504-510.
37. Noordzij, P.G. Prognostic value of routine preoperative electrocardiography in patients undergoing noncardiac surgery / P.G. Noordzij, E. Boersma, J.J. Bax [et al] // *Am J Cardiol.* - 2006. - № 97. - P. 1103-1106.
38. Chivulescu, M. High penetrance and similar disease progression in probands and in family members with arrhythmogenic cardiomyopathy / M. Chivulescu, Ø. Lie, B.A. Popescu [et al] // *Eur Heart J.* - 2020. - № 41. - P. 1401-1410.
39. Hallqvist, L. Myocardial infarction after noncardiac surgery in Sweden: a national, retrospective observational cohort study / L. Hallqvist, F. Granath, M. Bell // *Br J Anaesth.* - 2020. - № 25. - P. 47-54.
40. Chaudhry, W. Cardiac screening in the noncardiac surgery patient / W. Chaudhry, M.C. Cohen // *Surg Clin North Am.* - 2017. - № 97. - P. 717-732.
41. Snowden, C.P. Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts complications and hospital length of stay in patients undergoing major elective surgery / C.P. Snowden, J.M. Prentis // *Annals of Surgery.* - 2010. - Vol. 251. - № 3. - P. 535-541.
42. Fleisher, L.A. American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of

patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology / L.A. Fleisher, K.E. Fleischmann, A.D. Auerbach [et al] // American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* - 2014. - Vol. 64. - № 22. - P. 77-137.

43. Hlatky, M.A. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index) / M.A. Hlatky, R.E. Boineau, M.B. Higginbotham [et al] // *Am J Cardiol.* - 1989. - Vol. 64. - № 10. - P. 651-654.

44. Wijeyesundera, D.N. METS Study Investigators. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study / D.N. Wijeyesundera, R.M. Pearse, M.A. Shulman [et al] // *Lancet.* - 2018. - Vol. 391. - № 10140. - P. 2631-2640.

45. Piepoli, M.F. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al] // *Eur Heart J.* - 2016. - Vol. 37. - № 29. - P. 2315-2381.

46. Wijeyesundera, D.N. Integration of the Duke Activity Status Index into preoperative risk evaluation: a multicentre prospective cohort study / D.N. Wijeyesundera, W.S. Beattie, G.S. Hillis [et al] // *Br J Anaesth.* - 2020. - № 124. - P. 261-270.

47. Lurati Buse, G.A.L. Association between self-reported functional capacity and major adverse cardiac events in patients at elevated risk undergoing noncardiac surgery: a prospective diagnostic cohort study / G.A.L. Lurati Buse, C. Puelacher, D. Menosi Gualandro [et al] // *Br J Anaesth.* - 2020. - № 126. - P. 102-110.

48. Duceppe, E. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery / E. Duceppe, J. Parlow, P. MacDonald [et al] // *Can J Cardiol.* - 2017. - № 33. - P. 17-32.

49. Dakik, H.A. A new index for pre-operative cardiovascular evaluation / H.A. Dakik, O. Chehab, M. Eldirani [et al] // *J Am Coll Cardiol.* - 2019. - № 73. - P. 3067-3078.
50. Bilimoria, K.Y. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons / K.Y. Bilimoria, Y. Liu, J.L. Paruch [et al] // *J Am Coll Surg.* - 2013. - № 217. - P. 831-833.
51. Ford, M.K. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the Revised Cardiac Risk Index / M.K. Ford, W.S. Beattie, D.N. Wijeyesundera // *Ann Intern Med.* - 2010. - № 152. - P. 26-35.
52. Yap, M.K.C. Validation of the American College of Surgeons Risk Calculator for preoperative risk stratification / M.K.C. Yap, K.F. Ang, L.A. Gonzales-Porciuncula, E. Esposito // *Heart Asia.* - 2018. - № 10. - P. e010993.
53. Bertges, D.J. The Vascular Study Group of New England Cardiac Risk Index (VSG-CRI) predicts cardiac complications more accurately than the Revised Cardiac Risk Index in vascular surgery patients / D.J. Bertges, P.P. Goodney, Y. Zhao [et al] // *J Vasc Surg.* - 2010. - № 52. - P. 674-683.
54. Protopapa, K.L. Development and validation of the Surgical Outcome Risk Tool (SORT) / K.L. Protopapa, J.C. Simpson, N.C. Smith, S.R. Moonesinghe // *Br J Surg.* - 2014. - № 101. - P. 1774-1783.
55. Wong, D.J.N. Developing and validating subjective and objective risk-assessment measures for predicting mortality after major surgery: an international prospective cohort study / D.J.N. Wong, S. Harris, A. Sahni [et al] // *PLoS Med.* - 2020. - № 17. - P. e1003253.
56. Gupta, P.K. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery / P.K. Gupta, H. Gupta, A. Sundaram [et al] // *Circulation.* - 2011. - № 124. - P. 381-387.
57. Dakik, H.A. Prospective validation of the AUB-HAS2 Cardiovascular Risk Index / H.A. Dakik, M. Eldirani, C. Kaspar [et al] // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* - 2022. - № 8. - P. 96-97.

58. Msheik, A. Performance of the AUB-HAS2 Cardiovascular Risk Index in vascular surgery patients / A. Msheik, C. Kaspar, A. Mailhac [et al] // *Vasc Med.* - 2021. - № 26. - P. 535-541.
59. Glance, L.G. Impact of the choice of risk model for identifying low-risk patients using the 2014 American College of Cardiology/American Heart Association Perioperative Guidelines / L.G. Glance Faden E, R.P. Dutton, S.J. Lustik [et al] // *Anesthesiology.* - 2018. - № 129. - P. 889-900.
60. Smilowitz, N.R. Perioperative cardiovascular risk assessment and management for noncardiac surgery: a review / N.R. Smilowitz, J.S. Berger // *JAMA.* - 2020. - № 324. - P. 279-290.
61. Duceppe, E. Preoperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiovascular events after noncardiac surgery: a cohort study / E. Duceppe, A. Patel, MTV Chan [et al] // *Ann Intern Med.* - 2020. - № 172. - P. 96-104.
62. Weber, M. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery / M. Weber, A. Luchner, M. Seeberger [et al] // *Eur Heart J.* - 2013. - № 34. - P. 853-862.
63. Gualandro, D.M. Comparison of high-sensitivity cardiac troponin I and T for the prediction of cardiac complications after non-cardiac surgery / D.M. Gualandro, C. Puelacher, G. LuratiBuse [et al] // *Am Heart J.* - 2018. - № 203. - P. 67-73.
64. Humble, C.A.S. Prognostic performance of preoperative cardiac troponin and perioperative changes in cardiac troponin for the prediction of major adverse cardiac events and mortality in noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis / C.A.S. Humble, S. Huang, I. Jammer, J. Bjork, M.S. Chew // *PLoS One.* - 2019. - № 14. - P. e0215094.
65. Walter, J. Using high-sensitivity cardiac troponin for the exclusion of inducible myocardial ischemia in symptomatic patients: a cohort study / J. Walter, J. dF de Lavallaz, L. Koechlin [et al] // *Ann Intern Med.* - 2020. - № 172. - P. 175-185.
66. Walter, J.E. Prospective validation of a biomarker-based rule out strategy for

functionally relevant coronary artery disease / J.E. Walter, U. Honegger, C. Puelacher [et al] // Clin Chem. - 2018. - № 64. - P. 386-395.

67. Mueller, D. Direct comparison of cardiac troponin T and I using a uniform and a sex-specific approach in the detection of functionally relevant coronary artery disease / D. Mueller, C. Puelacher, U. Honegger [et al] // Clin Chem. - 2018. - № 64. - P. 1596-1606.

68. Park, S.J. Comparison of transthoracic echocardiography with N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery / S.J. Park, J.H. Choi, S.J. Cho [et al] // Korean Circ J. - 2011. - № 41. - P. 505-511.

69. Ackland, G.L. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery / G.L. Ackland, T.E.F. Abbott, D. Cain [et al] // Br J Anaesth. - 2019. - № 122. - P. 180-187.

70. Puelacher, C. Etiology of peri-operative myocardial infarction/injury after noncardiac surgery and associated outcome / C. Puelacher, D.M. Gualandro, G. Lurati Buse [et al] // J Am Coll Cardiol. - 2020. - № 76. - P. 1910-1912.

71. Puelacher, C. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: incidence, mortality, and characterization / C. Puelacher, G. Lurati Buse, D. Seeberger [et al] // Circulation. - 2018. - № 137. - P. 1221-1232.

72. Huelsmann, M. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial / M. Huelsmann, S. Neuhold, M. Resl [et al] // J Am Coll Cardiol. - 2013. - № 62. - P. 365-372.

73. Ledwidge, M. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial / M. Ledwidge, J. Gallagher, C. Conlon [et al] // JAMA. - 2013. - № 310. - P. 66-74.

74. Mueller, C. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

- practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller, K. McDonald, R.A. de Boer [et al] // *Eur J Heart Fail.* - 2019. - № 21. - P. 715-731.
75. De Hert, S.G. Cardiac biomarkers for the prediction and detection of adverse cardiac events after noncardiac surgery: a narrative review / S.G. De Hert, G.A. Lurati Buse // *Anesth Analg.* - 2020. - № 131. - P. 187-195.
76. Collet, J.P. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J.P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al] // *Eur Heart J.* - 2021. - № 42. - P. 1289-1367.
77. Hindricks, G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al] // *Eur Heart J.* - 2021. - № 42. - P. 373-498.
78. Smilowitz, N.R. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery / N.R. Smilowitz, N. Gupta, H. Ramakrishna, Y. Guo, J.S. Berger, S. Bangalore // *JAMA Cardiol.* -2017. - Vol. 2. - № 2. - P. 181-187.
79. Ganguli, I. Prevalence and cost of care cascades after low-value preoperative electrocardiogram for cataract surgery in fee-for-service medicare beneficiaries / I. Ganguli, C. Lupo, A.J. Mainor [et al] // *JAMA Intern Med.* - 2019. - № 179. - P. 1211-1219.
80. Levitan, E.B. Pre-operative echocardiography among patients with coronary artery disease in the United States Veterans Affairs healthcare system: a retrospective cohort study / E.B. Levitan, L.A. Graham, J.A. Valle [et al] // *BMC Cardiovasc Disord.* - 2016. - № 16. - P. 173.
81. Chang, H.Y. Application of transthoracic echocardiography in patients receiving intermediate- or high-risk noncardiac surgery / H.Y. Chang, W.T. Chang, Y.W. Liu // *PLoS One.* - 2019. - № 14. - P. e0215854.
82. Steeds, R.P. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review / R.P. Steeds,

- M. Garbi, N. Cardim [et al] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. - 2017. - № 18. - P. 1191-1204.
83. Kertai, M.D. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery / M.D. Kertai, E. Boersma, J.J. Bax [et al] // *Heart*. - 2003. - № 89. - P. 1327-1334.
84. Galasko, G.I. What is the most costeffective strategy to screen for left ventricular systolic dysfunction: natriuretic peptides, the electrocardiogram, hand-held echocardiography, traditional echocardiography, or their combination? / G.I. Galasko, S.C. Barnes, P. Collinson, A. Lahiri, R. Senior // *Eur Heart J*. - 2006. - № 27. - P. 193-200.
85. Brecher, O. Preoperative echocardiographic indices of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery / O. Brecher, H. Gulati, N. Roistacher [et al] // *Anesth Analg*. - 2017. - № 124. - P. 1099-1104.
86. Zhou, Y. Grade 3 echocardiographic diastolic dysfunction is associated with increased risk of major adverse cardiovascular events after surgery: a retrospective cohort study / Y. Zhou, L. Liu, T. Cheng [et al] // *Anesth Analg*. - 2019. - № 129. - P. 651-658.
87. Fayad, A. Perioperative diastolic dysfunction in patients undergoing noncardiac surgery is an independent risk factor for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / A. Fayad, M.T. Ansari, H. Yang, T. Ruddy, G.A. Wells // *Anesthesiology*. - 2016. - № 125. - P. 72-91.
88. Willingham, M. Preoperative diastolic dysfunction and postoperative outcomes after noncardiac surgery / M. Willingham, S.A. Ayoubi, M. Doan [et al] // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. - 2020. - № 34. - P. 679-686.
89. Sougawa, H. Impact of left ventricular ejection fraction and preoperative hemoglobin level on perioperative adverse cardiovascular events in noncardiac surgery / H. Sougawa, Y. Ino, H. Kitabata [et al] // *Heart Vessels*. - 2021. - № 36. - P. 1317-1326.

90. Lurati Buse, G.A.L. Adherence to the European Society of Cardiology/European Society of Anaesthesiology recommendations on preoperative cardiac testing and association with positive results and cardiac events: a cohort study / G.A.L. Lurati Buse, C. Puelacher, D.M. Gualandro [et al] // *Br J Anaesth.* - 2021. - № 127. - P. 376-385.
91. Knuuti, J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al] // *Eur Heart J.* - 2020. - № 41. - P. 407-477.
92. Pellikka, P.A. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the American Society of Echocardiography / P.A. Pellikka, A. Arruda-Olson, F.A. Chaudhry [et al] // *J Am Soc Echocardiogr.* - 2020. - № 33. - P. 1-41.
93. Beattie, W.S. A meta-analytic comparison of preoperative stress echocardiography and nuclear scintigraphy imaging / W.S. Beattie, E. Abdelnaem, D.N. Wijesundera, D.N. Buckley // *Anesth Analg.* - 2006. - № 102. - P. 8-16.
94. Bach, D.S. Dobutamine stress echocardiography. Stressing the indications for preoperative testing / D.S. Bach, K.A. Eagle // *Circulation.* - 1997. - № 95. - P. 8-10.
95. Boersma, E. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy / E. Boersma, D. Poldermans, J.J. Bax [et al] // *JAMA.* - 2001. - № 285. - P. 1865-1873.
96. Cullen, M.W. Preoperative dobutamine stress echocardiography and clinical factors for assessment of cardiac risk after noncardiac surgery / M.W. Cullen, R.B. McCully, R.J. Widmer [et al] // *J Am Soc Echocardiogr.* - 2020. - № 33. - P. 423-432.
97. Van Damme, H. Cardiac risk assessment before vascular surgery: a prospective study comparing clinical evaluation, dobutamine stress echocardiography, and dobutamine Tc-99m sestamibi tomoscintigraphy / H. Van Damme, L. Pierard, D. Gillain [et al] // *Cardiovasc Surg.* - 1997. - № 5. - P. 54-64.
98. Torres, M.R. Usefulness of clinical risk markers and ischemic threshold to stratify risk in patients undergoing major noncardiac surgery / M.R. Torres, L. Short, T. Baglin

[et al] // Am J Cardiol. - 2002. - № 90. - P. 238-242.

99. Labib, S.B. Cardiac events in patients with negative maximal versus negative submaximal dobutamine echocardiograms undergoing noncardiac surgery: importance of resting wall motion abnormalities / S.B. Labib, M. Goldstein, P.M. Kinnunen, E.C. Schick // J Am Coll Cardiol. - 2004. - № 44. - P. 82-87.

100. Lancellotti, P. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography / P. Lancellotti, P.A. Pellikka, W. Budts [et al] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. - 2016. - № 17. – P. 1191-1229.

101. Metz, L.D. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis / L.D. Metz, M. Beattie, R. Hom [et al] // J Am Coll Cardiol. - 2007. - № 49. - P. 227-237.

102. Nandalur, K.R. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis / K.R. Nandalur, B.A. Dwamena, A.F. Choudhri, M.R. Nandalur, R.C. Carlos // J Am Coll Cardiol. - 2007. - № 50. - P. 1343-1353.

103. Wolk, M.J. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons / M.J. Wolk, S.R. Bailey, J.U. Doherty [et al] // J Am Coll Cardiol. - 2014. - № 63. - P. 380-406.

104. Vavere, A.L. Coronary artery stenoses: accuracy of 64-detector row CT angiography in segments with mild, moderate, or severe calcification – a subanalysis of the CORE-64 trial / A.L. Vavere, A. Arbab-Zadeh, C.E. Rochitte [et al] // Radiology. -

2011. - № 261. - P. 100-108.

105. Sheth, T. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study / T. Sheth, M. Chan, C. Butler [et al] // *BMJ*. - 2015. - № 350. - P. 1907.

106. Dowsley, T.F. Complementary pre-operative risk assessment using coronary computed tomography angiography and nuclear myocardial perfusion imaging in non-cardiac surgery: a VISION-CTA sub-study / T.F. Dowsley, T. Sheth, BJW Chow // *J Nucl Cardiol*. - 2020. - № 27. - P. 1331-1337.

107. Krievins, D. Diagnosis and management of silent coronary ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy / D. Krievins, E. Zellans, G. Latkovskis [et al] // *J Vasc Surg*. - 2021. - № 73. - P. 533-541.

108. Krievins, D. Pre-operative diagnosis of silent coronary ischaemia may reduce post-operative death and myocardial infarction and improve survival of patients undergoing lower extremity surgical revascularization / D. Krievins, E. Zellans, G. Latkovskis [et al] // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. - 2020. - № 60. - P. 411-420.

109. Ibanez, B. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al] // *Eur Heart J*. - 2018. - № 39. - P. 119-177.

110. Illuminati, G. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial / G. Illuminati, J.B. Ricco, C. Greco [et al] // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. - 2010. - № 39. - P. 139-145.

111. Dawood, M.M. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention / M.M. Dawood, D.K. Gutpa, J. Southern [et al] // *Int J Cardiol*. - 1996. - № 57. - P. 37-44.

112. Eagle, K.A. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and

type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program / K.A. Eagle, C.S. Rihal, M.C. Mickel [et al] // *Coronary Artery Surgery Study. Circulation.* - 1997. - № 96. - P. 1882-1887.

113. Santilli, S.M. The Coronary Artery Revascularization Prophylaxis (CARP) Trial: results and remaining controversies *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* - 2006. - Vol. 18. - № 4. - P. 282-285.

114. Wong, E.Y. The effects of prophylactic coronary revascularization or medical management on patient outcomes after noncardiac surgery - a meta-analysis / E.Y. Wong, H.P. Lawrence, D.T. Wong // *Can J Anaesth.* - 2007. - № 54. - P. 705-717.

115. Feng, B. The effect of previous coronary artery revascularization on the adverse cardiac events ninety days after total joint arthroplasty / B. Feng, J. Lin, J. Jin [et al] // *J Arthroplasty.* - 2018. - № 33. - P. 235-240.

116. Maron, D.J. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease / D.J. Maron, J.S. Hochman, H.R. Reynolds [et al] // *N Engl J Med.* - 2020. - № 382. - P. 1395-1407.

117. Bainey, K.R. Long-term clinical outcomes following revascularization in high-risk coronary anatomy patients with stable ischemic heart disease / K.R. Bainey, W. Alemayehu, R.C. Welsh [et al] // *J Am Heart Assoc.* - 2021. - № 10. - P. e.018104.

118. Gro, E. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation / E. Gro, K.S. Dalby, T. Troels [et al] // *J Am Coll Cardiol.* - 2016. - Vol. 68. - № 24. - P. 2633-2636.

119. McFalls, E.O. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery / E.O. McFalls, H.B. Ward, T.E. Moritz [et al] // *N Engl J Med.* - 2004. - № 351. - P. 2795-2804.

120. Windecker, S. Considerations for the choice between coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention as revascularization strategies in major categories of patients with stable multivessel coronary artery disease: an accompanying article of the task force of the 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial

revascularization / S. Windecker, F.J. Neumann, P. Juni, M. Sousa-Uva, V. Falk // *Eur Heart J.* - 2019. - № 40. - P. 204-212.

121. Devereaux, P.J. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial / P.J. Devereaux, H. Yang, S. Yusuf [et al] // *Lancet.* - 2008. - № 371. - P. 1839-1847.

122. Flu, W.J. Timing of pre-operative beta-blocker treatment in vascular surgery patients: influence on post-operative outcome / W.J. Flu, J.P. van Kuijk, M. Chonchol [et al] // *J Am Coll Cardiol.* - 2010. - Vol. 56. - № 23. - P. 1922-1929.

123. Mangano, D. Peri-operative cardiovascular morbidity: new developments / D. Mangano // *Bailliere's Clin Anaesthesiol.* - 1999. - № 13. -P. 335-48.

124. Oesterle, A. Preventing postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery: a meta-analysis / A. Oesterle, B. Weber, R. Tung [et al] // *Am J Med.* - 2018. - № 131. - P. 795-804.

125. Lindenauer, P.K. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery / P.K. Lindenauer, P. Pekow, K. Wang, B. Gutierrez, E.M. Benjamin // *J Am Med Assoc.* - 2004. - Vol. 291. - № 17. - P. 2092-2099.

126. London, M.J. Association of perioperative statin use with mortality and morbidity after major noncardiac surgery / M.J. London, G.G. Schwartz, K. Hur, W.G. Henderson // *JAMA Intern Med.* - 2017. - Vol. 77. - № 2. - P. 231-242.

127. Berwanger, O. VISION Investigators. Association between pre-operative statin use and major cardiovascular complications among patients undergoing non-cardiac surgery: the VISION study / O. Berwanger, Y. Le Manach, E.A. Suzumura [et al] // *Eur Heart J.* - 2016. - Vol. 37. - № 2. - P. 177-185.

128. Vogel, T.R. Preoperative statins and limb salvage after lower extremity revascularization in the Medicare population / T.R. Vogel, V.Y. Dombrovskiy, E.L. Galiñanes, R.L. Kruse // *Circ Cardiovasc Interv.* - 2013. - Vol. 6. - № 6. - P. 694-700.

129. Putzu, A. Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Putzu, de

- Carvalho E Silva CMPD, J. Pinheiro de Almeida, A. Belletti, T. Cassina, G. Landoni, L. Abrahao Hajjar // *Ann Intensive Care*. - 2018. - Vol. 8. - № 1. - P. 95
130. Halvorsen, S. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery / S. Halvorsen, J. Mehilli, S. Cassese [et al] // *Eur Heart J*. - 2022. - Vol. 43. - № 39. - P. 3826-3924.
131. Bertrand, M. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? / M. Bertrand, G. Godet, K. Meersschaert [et al] // *Anesth Analg*. - 2001. - Vol. 92. - № 1. - P. 26–30.
132. Schirmer, U. Preoperative administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Article in German / U. Schirmer, W. Schurmann // *Anaesthesist*. - 2007. - Vol. 56. - № 6. - P. 557-561.
133. Roshanov, P.S. Withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN Prospective Cohort / P.S. Roshanov, B. Rochweg, A. Patel [et al] // *Anesthesiology*. - 2017. - № 126. - P. 16-27.
134. Wijeyesundera, D.N. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis / D.N. Wijeyesundera, W.S. Beattie // *Anesth Analg*. - 2003. - № 97. - P. 634-641.
135. Kertai, M.D. Dihydropyridine calciumchannel blockers and perioperative mortality in aortic aneurysm surgery / M.D. Kertai, C.M. Westerhout, K.S. Varga, G. Acsady, J. Gal // *Br J Anaesth*. - 2008. - № 101. - P. 458-465.
136. Devereaux, P.J. POISE-2 Investigators. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery / P.J. Devereaux, M. Mrkobrada, D.I. Sessler [et al] // *N Engl J Med*. - 2014. - Vol. 370. - № 16. - P. 1494-1503.
137. Wolf, G. Perioperative aspirin therapy in non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / G. Wolf, E.P. Navarese, M. Brockmeyer [et al] // *Int J Cardiol*. - 2018. - № 258. - P. 59–67.

138. Douketis, J.D. Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach / J.D. Douketis // *Blood*. - 2011. - Vol. 117. - № 19. - P. 5044.
139. Steffel, J. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation / J. Steffel, P. Verhamme, T.S. Potpara [et al] // *Eur Heart J*. – 2018. - № 39. – P. 1330–1393.
140. Siegal, D. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates / D. Siegal, J. Yudin, S. Kaatz [et al] // *Circulation*. - 2012. - Vol. 126. - № 13. - P. 1630-1639.
141. Douketis, J.D. BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation / J.D. Douketis, A.C. Spyropoulos, S. Kaatz [et al] // *N Engl J Med*. - 2015. - Vol. 373. - № 9. - P. 823-833.
142. Bonaca, M.P. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization / M.P. Bonaca, R.M. Bauersachs, S.S. Anand [et al] // *N Engl J Med*. - 2020. - № 382. - P. 1994-2004.
143. Bedenis, R. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery / R. Bedenis, A. Lethaby, H. Maxwell [et al] // *The Cochrane database of systematic reviews*. - 2015. - Vol. 2.
144. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. - № 9201. – P. 346–351.
145. Johnson, W.C. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study / W.C. Johnson, W.O. Williford // *J Vasc Surg*. - 2002. - № 35. - P. 413-421.
146. Monaco, M. Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients / M.D. Monaco, L. Tommaso, G.B.

Pinna [et al] // J Vasc Surg. - 2012. - № 56. - P. 96-105.

147. Belch, J.J. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial / J.J. Belch, J. Dormandy, G.M. Biasi [et al] // J Vasc Surg. - 2010. - № 52. - P. 825-833.

148. Franzone, A. Prolonged vs short duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with or without peripheral arterial disease: a subgroup analysis of the PRODIGY randomized clinical trial / A. Franzone, R. Piccolo, G. Gargiulo [et al] // JAMA Cardiol. - 2016. - № 1. - P. 795-803.

149. Bonaca, M.P. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction / M.P. Bonaca, D.L. Bhatt, M. Cohen [et al] // N Engl J Med. - 2015. - № 372. - P. 1791-1800.

150. Bonaca, M.P. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease / M.P. Bonaca, D.L. Bhatt, R.F. Storey [et al] // J Am Coll Cardiol. - 2016. - № 67. - P. 2719-2728.

151. Dake, M.D. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial / M.D. Dake, G.M. Ansel, M.R. Jaff [et al] // Circulation. - 2016. - № 133. - P. 1472-1483.

152. Klinkert, P. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass / P. Klinkert, P.N. Post, P.J. Breslau, J.H. van Bockel // A review of the literature. Eur J Vasc Endovasc Surg. - 2004. - № 27. - P. 357-362.

153. Lenz, M. Effects of Nicorandil on Inflammation, Apoptosis and Atherosclerotic Plaque Progression / M. Lenz, C. Kaun, K.A. Krychtiuk [et al] // Biomedicines. - 2021. - Vol. 9. - № 2. - P. 120.

154. Goldschmidt, M. Nicorandil: a potassium channel opening drug for treatment of ischemic heart disease / M. Goldschmidt, B.R. Landzberg, W.H. Frishman // Clin J Pharmacol. - 1996. - № 36. - P. 559-572.

155. Frampton, J. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in angina pectoris / J. Frampton, M.M. Buckley, A. Fitton // Nicorandil. Drugs. - 1992. - Vol. 44. -

№ 4. - P. 625-55.

156. Малышева, А.М. Применение никорандила – препарата с дополнительными кардиопротективными свойствами у пациентов с ишемической болезнью сердца / А.М. Малышева, С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург // Терапевтический архив. - 2011. - Т. 83, № 9. - С. 14-9.

157. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial // Lancet. - 2002. - № 359. - P. 1269-1275.

158. Марцевич, С.Ю. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β -адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутищенко, А.Д. Деев // Кардиология. - 2016. - Т. 4, № 8. - С. 30-34.

159. Марцевич, С.Ю. Первые результаты оценки влияния длительного применения никорандила на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца (данные наблюдательного исследования НИКЕЯ) / С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутищенко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2019. - Т. 15, № 3. - С. 335-342.

160. Horinaka, S. JCAD Study Investigators. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study / S. Horinaka, A. Yabe, H. Yagi [et al] // Circ J. - 2010. -Vol. 74. - № 3. - P. 503-9.

161. Zhao, X.T. Meta-analysis of Nicorandil effectiveness on myocardial protection after percutaneous coronary intervention / X.T. Zhao, C.F. Zhang, Q.J. Liu // BMC Cardiovascular Disorders. - 2019. - № 19. - P. 144.

162. Соболева, Г.Н. Влияние фармакологического прекондиционирования никорандилом перед плановым чрескожным коронарным вмешательством на

отдаленный прогноз больных стабильной ишемической болезнью сердца / Г.Н. Соболева, Р.В. Гостищев, А.Н. Рогоза [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2020. - Т. 16, № 2. - С. 191-198.

163. Wang, S. Sustained nicorandil administration reduces the infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction patients with primary percutaneous coronary intervention / S. Wang, Y. Duan, X. Feng [et al] // *Anatol J Cardiol.* -2019. - Vol. 21. - № 3. - P. 163-171.

164. Wang, Z.D. Effect of intravenous application of nicorandil on area of myocardial infarction in patients with STEMI during the perioperative stage of PCI / Z.D. Wang, H. Li, M. Liu [et al] // *Clin Hemorheol Microcirc.* - 2021. - Vol. 77. - № 4. - P. 411-423.

165. Zhou, J. Effect of nicorandil treatment adjunctive to percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // J. Zhou, J. Xu, A. Cheng [et al] // *J Int Med Res.* - 2020. - Vol. 48. - № 11. - С. 300-306.

166. Аргунова, Ю.А. Подготовка пациента к коронарному шунтированию. Роль эффективной медикаментозной терапии / Ю.А. Аргунова, В.А. Шалева, Н.В. Федорова, О.Л. Барбараш // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* - 2021. - Т. 14. № 3. - С. 139-145.

167. Yang, J. Cardioprotective effects of single oral dose of nicorandil before selective percutaneous coronary intervention / J. Yang, J. Zhang, W. Cui [et al] // *Anatolian J Cardiol.* - 2015. - № 15. - P. 125-131.

168. Qi, Q. Intracoronary Nicorandil and the Prevention of the No-Reflow Phenomenon During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / Q. Qi, J. Niu, T. Chen [et al] // *Med Sci Monit.* - 2018. - № 24. - P. 2767-2776.

169. Bhatt, D.L. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis / D.L. Bhatt, K.A. Eagle, E.M. Ohman [et al] // *J Am Med Assoc.* - 2010. - Vol. 304. - № 12. -

P. 1350-1357.

170. Berger, J.S. Underuse of prevention and lifestyle counseling in patients with peripheral artery disease / J.S. Berger, J.A. Ladapo // *J Am Coll Cardiol.* - 2017. - Vol. 69. - № 18. - P. 2293-2300.

171. Nguyen, L. Hormone replacement therapy and peripheral vascular disease in women / L. Nguyen, D.R. Liles, P.H. Lin, R.L. Bush // *Vasc Endovascular Surg.* - 2004. - Vol. 38. - № 6. - P. 47-56.

172. Maksimovic, M. Association of overweight and obesity with cardiovascular risk factors in patients with atherosclerotic diseases / M. Maksimovic, H. Vlajinac, D. Radak [et al] // *Med Biochem.* - 2020. - Vol. 39. - № 2. - P. 215-223.

173. Панченко, Е.П. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и подходы к их коррекции в начале XXI века (по материалам регистра REACH) / Е.П. Панченко // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2006. - Т. 5, № 6. - С. 91-94.

174. Dopheide, J. Poor attainment of lipid targets in patients with symptomatic peripheral artery disease / J. Dopheide, L. Papac, M. Schindewolf, I. Baumgartner, H. Drexel // *J Clin Lipid.* - 2018. - Vol. 12. - № 3. - P. 711-717.

175. Gutierrez, J.A. Polyvascular disease and risk of major adverse cardiovascular events in peripheral artery disease: a Secondary Analysis of the EUCLID Trial / J.A. Gutierrez, H. Mulder, W.S. Jones [et al] // *JAMA Netw Open.* - 2018. - Vol. 1. - № 7. - P. 1-11.

176. Жлоба, А.А. Роль АДМА в качестве эндогенного ингибитора eNOS и одного из медиаторов развития вазомоторной эндотелиальной дисфункции / А.А. Жлоба // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* - 2007. - Т. 6, № 3. - С. 4-14.

177. Жлоба, А.А. Оценка связывания гомоцистеина с фракцией белков плазмы, ассоциированных с ремоделированием сосудистой стенки / А.А. Жлоба, Т.Ф. Субботина // *Артериальная гипертензия.* - 2013. - Т. 19, № 2. - С. 184-188.

178. Barochiner, J. Challenges associated with peripheral arterial disease in women /

J. Barochiner, L.S. Aparicio, G.D. Waisman // Vasc Health Risk Manag. – 2014. – Vol. 10. - P. 115–128.

179. Алекян, Б.Г. Мультидисциплинарный подход в определении частоты выявления ишемической болезни сердца и стратегии лечения у пациентов с патологией аорты и периферических артерий / Б.Г. Алекян, А.В. Покровский, Н.Г. Карапетян, А.Ш. Ревшвили А.Ш. // Российский кардиологический журнал. - 2019. - № 8. - С. 8-16.