

## ТРАНЗИТОРНАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА И МЕТОДЫ ЕЁ КОРРЕКЦИИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ АБДОМИНАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

© Михин В.П.<sup>2</sup>, Волкова Н.А.<sup>1</sup>, Сумин С.А.<sup>1</sup>, Богословская Е.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФПО,  
<sup>2</sup> кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета, Курск  
E-mail: [mikhinvp@yandex.ru](mailto:mikhinvp@yandex.ru)

Обследовано 60 пациентов, разделенных на 2 рандомизированные группы: 1 – с наличием ишемической болезни сердца (ИБС); 2 – без сопутствующей патологии (СП). В каждой из групп выделялись рандомизированные подгруппы – контрольная, получавшая традиционную периоперационную терапию, и основная подгруппа, которая дополнительно получала милдронат по 500 мг 2 р/сут в/в (за сутки до операции, в период премедикации, в раннем postanesthetic периоде и в течение 2 суток после ее завершения – 1000 мг/сут). Регистрация ишемических эпизодов осуществлялась путем суточного холтеровского мониторирования ЭКГ. Мониторинг был разделен на 6 временных интервалов: 1 – накануне операции, 2 – шестичасовой период перед операцией, 3 – введение в анестезию, 4 – поддержание анестезии, 5 – выход из анестезии, 6 – на 2-е сутки после операции. Выявлено наличие ишемических изменений в миокарде как среди пациентов с ИБС, так и у больных без СП. Установлено снижение числа ишемических эпизодов, продолжительности ишемии и величины интеграла смещения сегмента ST в периоперационном периоде в подгруппе, получавшей милдронат, у больных ИБС и у больных без СП ( $p \leq 0,05$ ). Эпизоды ишемии регистрируются не только у пациентов с ИБС, но и у лиц без сопутствующей кардиологической патологии. Применение милдроната уменьшает число, длительность ишемических эпизодов и величину ишемического индекса (ИИ) на различных периоперационных этапах.

**Ключевые слова:** ишемия, нарушения метаболизма, цитопротекторы, антиоксиданты, операционный стресс, общая анестезия, милдронат.

### TRANSIENT MYOCARDIAL ISCHEMIA AND THE METHODS OF ITS PERIOPERATIVE CORRECTION IN ABDOMINAL SURGICAL INTERVENTIONS

*Mikhin V.P.<sup>2</sup>, Volkova N.A.<sup>1</sup>, Sumin S.A.<sup>1</sup>, Bogoslovskaya E.N.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Therapy Department, <sup>2</sup> Department of Internal Diseases N 2 of Kursk State Medical University, Kursk

The examination included 60 patients divided into 2 randomized groups: 1 – with the presence of coronary heart disease (CHD), 2 – without comorbidity (WC). Each group was sorted out into 2 randomized subgroups – the control one, where patients received the conventional perioperative therapy and the principal subgroup with additional administration of Mildronate, 500 mg, 2 per diem, iv (the day before the operation, during premedication, at early postanesthetic period and within 2 days after the operation – 1,000 mg/day). The registration of ischemic episodes was carried out by 24 hour Holter ECG monitoring. The monitoring was divided into six time intervals: 1 – the day before the operation, 2 – the six-hour period before surgery, 3 – anesthesia induction, 4 – maintenance of anesthesia, 5 – anesthesia recovery, 6 – on the 2nd day after the operation. The presence of ischemic changes in the myocardium among patients with coronary heart disease and in patients without comorbidity was established. The reduction in the number of ischemic episodes, the duration of ischemia and the integral value of the ST segment displacement in the perioperative period in patients with CHD receiving Mildronate and in patients without comorbidity ( $p \leq 0.05$ ) was established. Ischemia episodes were recorded not only in patients with coronary heart disease, but also in patients without a concomitant cardiac pathology. The application of Mildronate reduces the number, duration and value of ischemic episodes of ischemic index at different stages of perioperative period.

**Keywords:** ischemia, metabolic disorders, cytoprotectors, antioxidants, surgical stress, general anesthesia, Mildronate.

Одной из актуальных проблем современной клинической анестезиологии продолжает оставаться разработка новых способов повышения периоперационной устойчивости миокарда к гипоксии и ишемии, а также предупреждения и уменьшения числа осложнений путем коррекции клеточного метаболизма, предотвращая проявления клинической макросимптоматики [2, 7, 10].

У пациентов с наличием сердечно-сосудистой патологии и, прежде всего, при ишемической бо-

лезни сердца (ИБС), существует высокая вероятность возникновения ишемических атак, спровоцированных операционным стрессом и анестезиологическим пособием, в первую очередь, [8, 10], наличие которой у больных хирургического профиля составляет 5-10% [7, 8, 10]. Частота возникновения периоперационной ишемии миокарда (ПИМ) и острого инфаркта миокарда (ПОИМ) на фоне ИБС, по различным данным, достигает 40-60%, а летальность от ПОИМ составляет 10-15% [3]. Ишемические изменения

чаще появляются в течение первых часов или 1-2 суток послеоперационного периода без значительных нарушений гемодинамики, отсутствия в половине случаев клинических проявлений [2, 12], а болевой синдром отмечают лишь 25% пациентов [2, 6, 8]. В условиях оперативного вмешательства основными причинами возникновения ишемических атак служат: выраженная симпатикотония, нестабильность гемодинамики, агрегация и адгезия форменных элементов крови, активация процессов свободнорадикального окисления, нарушения метаболизма и энергоснабжения миокарда [5, 8, 11]. В этой связи одним из перспективных направлений профилактики и коррекции ишемических изменений в периоперационном периоде может служить использование кардиоцитопротекции, т. к. антиангинальная превентивная терапия может инициировать гипотонию и иные побочные эффекты, кроме того, её применение оправдано лишь при наличии четких указаний на ИБС в анамнезе или при клинической манифестации [5, 8, 9, 10, 11].

В частности, в настоящее время широкое распространение в клинике получил цитопротектор милдронат (мельдоний, ОАО «Фармстандарт») [1, 4, 13], обладающий антигипоксическими и антиишемическими свойствами [1, 4, 13], что позволяет его применить в условиях многокомпонентной комбинированной анестезии при оперативных вмешательствах в качестве кардиопротекторного компонента. Наличие указанных свойств позволяет предположить его эффективность в профилактике и коррекции гипоксии и ишемических атак миокарда за счет улучшения внутримитохондриального энергообмена кардиомиоцитов в условиях операционного стресса при открытых абдоминальных вмешательствах.

Цель работы: определить частоту, продолжительность и выраженность периодов ишемии, возникающих на различных этапах общей анестезии и периоперационного периода при проведении холецистэктомии открытым способом, а также возможность их коррекции путем применения кардиопротектора милдронат.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое, рандомизированное исследование (критерии рандомизации – пол, возраст, характер сопутствующей патологии) были включены 60 пациентов (49 женщин в состоянии менопаузы, 11 мужчин), средний возраст 59,6±6,2 года, с диагнозом желчнокаменная болезнь (ЖКБ), хронический калькулезный холецистит, которым была выполнена плановая открытая холецистэк-

томия в условиях многокомпонентной комбинированной анестезии с применением искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Объективный статус больных определяли по классификации American Society of Anesthesiologists (ASA), и он соответствовал 1-2 классу (пациенты, не имеющие системных заболеваний или с компенсированным системным заболеванием, без нарушения функции, не вносящим существенных ограничений в физическую и социальную активность пациента) [10].

Пациенты были разделены на две группы: I (n=30) – с наличием документально установленного до операции диагноза ИБС: стенокардия напряжения I и II ФК; II (n=30) – без СП по данным амбулаторной карты, анамнезу, объективному осмотру и ЭКГ. Каждая группа рандомизированы на две подгруппы: 1 – контрольную, получавшую традиционную периоперационную фармакотерапию; 2 – основную, дополнительно получавшую милдронат внутривенно (в/в) в течение 4 сут. по 500 мг 2 раза в сут. по следующей схеме: за сутки до операции, в день операции – во время премедикации и в раннем постнаркозном периоде (через 2 ч. после операции), а также в течение последующих 2 сут. после операции.

Критериями исключения служили возраст более 66 лет; острые формы ИБС, в т.ч. инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе; выраженные стойкие нарушения ритма; наличие ХСН более I стадии, оценка объективного статуса пациентов по ASA – 3 класс и выше; наличие иной СП, чем ИБС; лица, принимавшие другие цитопротекторы в течение месяца до момента включения в исследование.

Анестезиологическое пособие осуществлялось путем в/в многокомпонентной анестезии пропофолом, фентанилом, дроперидолом на фоне миоплегии ардуаном и ИВЛ. Дозы препаратов соответствовали инструкции производителей. У всех пациентов во время операции проводился мониторинг АД, ЧСС, сатурации кислорода, капнографии, которые оставались в пределах стресс-нормы, что свидетельствовало об адекватности проводимого обезболивания, продолжительность которого составляла 107±18 мин. Диагностика и анализ ишемических изменений осуществлялись путем суточного холтеровского мониторирования ЭКГ комплексом «Кардиотехника 04-8» (СПб., Россия) АОЗТ «Инкарт» в 12 стандартных отведениях и программного обеспечения КТ-Result в течение 4 сут.: сутки до операции; сутки, в течение которых выполнялась операция и последующие 2 сут. Регистрация ЭКГ последовательно разделена на следующие временные периоды: 1-й – накануне операции (18 ч); 2-й – 6-часовой период перед операцией; 3-й – введение в анестезию – от момента премедикации до разреза кожи

(62±6,7 мин); 4-й – поддержание анестезии – от разреза кожи до прекращения подачи анестетиков и наркотических веществ (57±14 мин); 5-й – выход из анестезии – от прекращения подачи анестетиков и наркотических веществ до восстановления самостоятельного дыхания, сознания, мышечного тонуса (48±11 мин); 6-й – на 2 сутки после операции (18 ч).

Оценивалось количество ишемических эпизодов, продолжительность ишемии в мин. и величина интеграла смещения сегмента ST в мкВ\*мин. В связи с различной продолжительностью временных периодов наблюдения рассчитывались интегральные показатели параметров ишемии в течение часа, соответственно, по периодам.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы «SPSS 13.0 for Windows». Использовали критерий Стьюдента для сравнения двух независимых выборок с нормальным характером распределения. Результаты представлены в таблицах в виде  $M \pm m$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные значения показателей числа ишемических эпизодов, продолжительности ишемии и величины интеграла смещения сегмента ST (ишемического индекса) в контрольной подгруппе и в подгруппе с применением милдроната у пациентов с ИБС и без СП в период «накануне операции» достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ),

что свидетельствует об однородности выборок и позволяет проводить сравнительный анализ. Во всех случаях внеаркозных периодов наблюдения у исследуемых пациентов отмечался безболевого характер ишемии.

При анализе частоты возникновения ишемических эпизодов (табл. 1) в периоперационном периоде установлено, что в периоды 6 часов перед операцией, поддержания анестезии и на 2-е сутки наблюдения у всех исследуемых лиц изменений не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В период введения в анестезию отмечалось повышение числа эпизодов ишемии по отношению к исходным данным у всех пациентов с ИБС, но более существенным оно было в контрольной подгруппе (+377%), чем в подгруппе с применением милдроната (+121%),  $p \leq 0,05$ . В то же время среди больных без СП наблюдалось увеличение исследуемого показателя в контрольной подгруппе (+283%), а также при использовании милдроната (+140%),  $p \leq 0,05$ . У пациентов с ИБС и без СП между результатами в контрольной подгруппе и в подгруппе с милдронатом разница достоверна ( $p \leq 0,05$ ). Период выхода из анестезии характеризовался значимым повышением значений количества ишемических эпизодов в контрольных подгруппах и у пациентов с ИБС (+139%) и без СП (+183%),  $p \leq 0,05$ , в отличие от подгрупп, получавших милдронат, каждой из групп, где изменения были незначимы ( $p > 0,05$ ).

При сравнительной оценке количества эпизодов ишемии в подгруппе, получавшей милдронат, с контрольной подгруппой (табл. 1) установлено,

Таблица 1

Динамика количества ишемических эпизодов в периоперационном периоде и на фоне терапии цитопротекторами ( $M \pm m$  мин/час)

Группы и подгруппы больных	Периоперационные периоды					
	Накануне операции	Период перед операцией (6 час)	Введение в анестезию	Поддержание анестезии	Выход из анестезии	2-е сутки после операции
Группа пациентов с ИБС						
Контрольная подгруппа	0,13±0,04	0,19±0,05	0,62±0,10#	0,27±0,06	0,31±0,09#	0,14±0,05
Подгруппа (милдронат)	0,14±0,04	0,12±0,04	0,31±0,11*#	0,17±0,07	0,14±0,05*	0,08±0,02
Группа пациентов без сопутствующей патологии						
Контрольная подгруппа	0,06±0,03	0,07±0,04	0,23±0,06##	0,11±0,04	0,17±0,05#	0,08±0,02
Подгруппа (милдронат)	0,05±0,02	0,06±0,01	0,12±0,02*#	0,12±0,05	0,09±0,03*	0,05±0,02

Примечание: \* – достоверность различий между показателями контрольной группы и группами сравнения соответствует  $p \leq 0,05$ ; # – достоверность различий между показателями в период «накануне операции» и показателями в остальные периоды –  $p \leq 0,05$ ; ## – достоверность различий между показателями в период «накануне операции» и показателями в остальные периоды –  $p \leq 0,01$ .

Таблица 2

Динамика показателей продолжительности ишемии в периоперационном периоде и на фоне терапии цитопротекторами ( $M \pm m$  мин/час)

Группы и подгруппы больных	Периоперационные периоды					
	Накануне операции	Период перед операцией (6 час)	Введение в анестезию	Поддержание анестезии	Выход из анестезии	2-е сутки после операции
Группа пациентов с ИБС						
Контрольная подгруппа	0,41±0,11	0,67±0,10#	1,82±0,18#	0,97±0,12#	0,67±0,14	0,46±0,11
Подгруппа (милдронат)	0,45±0,09	0,51±0,11	0,96±0,15*#	0,79±0,13#	0,38±0,10*	0,37±0,09
Группа пациентов без сопутствующей патологии						
Контрольная подгруппа	0,17±0,05	0,25±0,10	0,39±0,10 #	0,29±0,05	0,32±0,07#	0,21±0,07
Подгруппа (милдронат)	0,16±0,09	0,15±0,06	0,21±0,05*	0,18±0,03*	0,18±0,04*	0,14±0,04

Примечание: \* – достоверность различий между показателями контрольной группы и группами сравнения соответствует  $p \leq 0,05$ ; # – достоверность различий между показателями в период «накануне операции» и показателями в остальные периоды –  $p \leq 0,05$ .

что среди пациентов с ИБС применение милдроната привело к их снижению в периоды введения в анестезию на 50% и выхода из наркоза – на 54,8%,  $p \leq 0,05$ . У больных без СП включение в состав анестезиологического пособия милдроната привело к снижению числа ишемических эпизодов в периоды введения в анестезию на 47,8% и выхода из наркоза – на 47%,  $p \leq 0,05$ . В периоды 6 часов перед операцией, поддержания анестезии и 2-х суток наблюдения при терапии милдронатом не отмечено значимых изменений исследуемого показателя ( $p > 0,05$ ).

Анализ результатов, отражающих продолжительность ишемии в различные периоперационные периоды (табл. 2), показал, что у пациентов ИБС во время 6 часов перед операцией наблюдалось её повышение в контрольной подгруппе на 63,4% ( $p \leq 0,05$ ) по отношению к исходным результатам. В подгруппе, получавшей милдронат, как и у всех больных без СП, достоверных изменений не выявлено, ( $p > 0,05$ ).

В период введения в анестезию зарегистрировано достоверное увеличение длительности ишемии у всех исследуемых лиц с ИБС, при этом более выраженный подъем значений наблюдался в контрольной подгруппе (+334,1%), а менее высокий – в подгруппе, получавшей милдронат (+113%). В то же время у пациентов без СП отмечено повышение исследуемого показателя в контрольной подгруппе (+129%), а при назначении милдроната изменений не установлено,  $p > 0,05$ . В каждой из групп в исследуемый период уровень различий между подгруппой контроля и подгруппой, получавшей милдронат, достоверен ( $p \leq 0,05$ ).

Во время поддержания анестезии наблюдалось значимое повышение продолжительности

ишемии у пациентов, страдающих ИБС, в контрольной подгруппе (+137%) и в подгруппе с применением милдроната (+76%),  $p \leq 0,05$ , в то время как среди пациентов без СП значимых различий с исходными данными не установлено,  $p > 0,05$ . В период выхода из наркоза отмечалось увеличение изучаемого параметра только в контрольной подгруппе пациентов без СП (+88%),  $p \leq 0,05$ , в отличие от пациентов, получавших милдронат, у которых изменений не выявлено.

При сравнительном анализе результатов продолжительности ишемии в подгруппе, получавшей милдронат, с подгруппой контроля (табл. 2) установлено, что у пациентов ИБС при использовании милдроната в период введения в анестезию наблюдалось снижение продолжительности ишемии на 47,3% по отношению к контрольным показателям, а также во время выхода из анестезии – на 43,3%,  $p \leq 0,05$ . У лиц без СП применение милдроната привело к снижению значений продолжительности ишемии по отношению к контрольным результатам в период введения в анестезию на 46,2%, во время поддержания анестезии – на 38% и выхода из наркоза – на 43,7% ( $p \leq 0,05$ ). В периоды 6 часов перед операцией и 2-х суток наблюдения терапия милдронатом в каждой из групп не привела к достоверным изменениям,  $p > 0,05$ .

Сравнительное исследование величины интеграла смещения сегмента ST (ишемического индекса) во время различных периоперационных периодов (табл. 3) установило, что у пациентов ИБС в 6-часовой период перед операцией он значимо не менялся ( $p > 0,05$ ) по отношению к исходным результатам, а у пациентов без СП отмечено его повышение в контрольной подгруппе

Динамика показателей интеграла смещения сегмента ST в периоперационном периоде и на фоне терапии цитопротекторами ( $M \pm m$  (мкВ\*мин/час)

Группы и подгруппы больных	Периоперационные периоды					
	Накануне операции	Период перед операцией (6 час)	Введение в анестезию	Поддержание анестезии	Выход из анестезии	2-е сутки после операции
Группа пациентов ИБС						
Контрольная подгруппа	209,4±41,3	256,0±47,2	898,5±211,0#	482,7±85,8#	492,3±98,5#	302,8±42,3#
Подгруппа (милдронат)	216,8±36,3	249,9±35,6	436,7±94,2*#	338,1±71,1#	255,0±51,1*	184,2±28,7*
Группа пациентов без сопутствующей патологии						
Контрольная подгруппа	58,9±13,7	122,8±31,2#	174,2±35,3#	131,3±34,3#	125,5±27,2#	71,3±18,1
Подгруппа (милдронат)	49,4±16,5	103,5±22,4#	110,7±21,6*	101,8±20,9#	76,2±16,4*	48,2±7,6

Примечание: \* – достоверность различий между показателями контрольной группы и группами сравнения соответствует  $p \leq 0,05$ ; # – достоверность различий между показателями в период «накануне операции» и показателями в остальные периоды –  $p \leq 0,05$ ; ## – достоверность различий между показателями в период «накануне операции» и показателями в остальные периоды –  $p \leq 0,01$ .

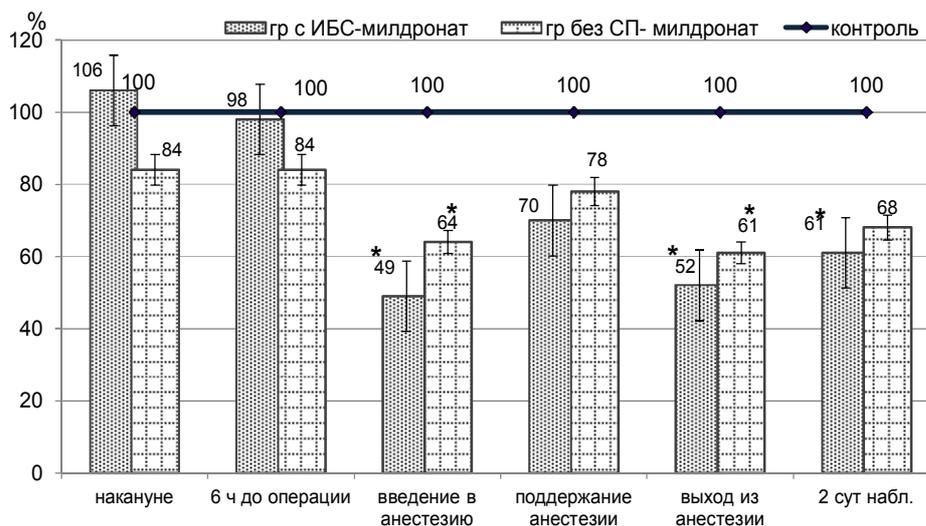


Рис.1. Влияние милдроната на величину интеграла смещения сегмента ST в периоперационном периоде (%).

Примечание: \*- достоверность различий между показателями контрольной подгруппы и подгруппой, получавшей милдронат, соответствует  $p \leq 0,05$ .

(+108,5%) и в подгруппе, получавшей милдронат (+109,5%),  $p \leq 0,05$ .

Во время введения в анестезию наблюдалось выраженное возрастание индекса ишемии у всех пациентов с ИБС, причем в контрольной подгруппе он был выше (+329%), чем в подгруппе с назначением милдроната (+101,4%)  $p \leq 0,05$ . Уровень различий между результатами в контрольной подгруппе и подгруппой с применением милдроната у пациентов с ИБС достоверен. У больных

без СП отмечалось существенное повышение исследуемого показателя в контрольной подгруппе (+195,8%), а у лиц, получавших милдронат, изменений не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

В период поддержания анестезии выявлено увеличение величины интеграла смещения сегмента ST у пациентов с ИБС, при этом он был выше в контрольной подгруппе (+130,5%), чем у лиц с введением милдроната (+56%),  $p \leq 0,05$ . Среди обследуемых без СП в этот период проис-

ходило повышение индекса ишемии в контрольной подгруппе (+123%) и у лиц, получающих милдронат (+106%),  $p \leq 0,05$ . В период выхода из наркоза установлено повышение значений ишемического индекса только в контрольных подгруппах больных ИБС (+135%) и без СП (+113%),  $p \leq 0,05$ , в подгруппах с применением милдроната изменений не найдено ( $p > 0,05$ ). На 2-е сутки после операции у пациентов с наличием ИБС имело место повышение изучаемого показателя в контрольной подгруппе (+44,6%),  $p \leq 0,05$ .

Сравнительный анализ величины интеграла смещения сегмента ST в подгруппе, получавшей милдронат, с подгруппой контроля (рис.1), установил, что среди пациентов с ИБС в период введения в анестезию при назначении милдроната он снижался на 51,4%, по сравнению с контрольной подгруппой, во время выхода из анестезии – на 48,2%, а на 2-е сутки наблюдения – на 39,2%. У лиц без СП применение милдроната привело к снижению значений ишемического индекса по сравнению контрольной подгруппой во время введения в анестезию на 36,5% и выхода из наркоза на 39,3%,  $p \leq 0,05$  для указанных значений.

Таким образом, при анализе динамики показателей ишемии на различных этапах периоперационного периода отмечено, что их повышение по отношению к исходному уровню происходило преимущественно в периоды введения, поддержания и выхода из анестезии, являющихся наиболее стрессово-напряженными и травматичными со стороны и хирургической травмы и анестезиологического пособия, и было более выражено в контрольной подгруппе.

Обращает на себя внимание возникновение ишемических изменений у лиц без СП, что, по-видимому, обусловлено либо нарушением метаболизма в миокарде, либо недиагностированной сердечно-сосудистой патологией

При оценке влияния милдроната на показатели ишемии следует отметить, что у получавших его пациентов установлено снижение ишемических изменений по сравнению с контрольной подгруппой, что говорит об эффективных противоишемических свойствах милдроната.

Периоперационный период при открытой холецистэктомии на фоне общей анестезии сопровождается эпизодами ишемии в миокарде как у больных с ИБС, так и у пациентов без сердечно-сосудистой патологии.

Использование милдроната в периоперационном периоде приводит к снижению числа эпизодов ишемии в миокарде, их продолжительности, а также величины ишемического индекса как у

больных с ИБС, так и у пациентов без сердечно-сосудистой патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Дзерве В.Я.* Эффективность милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // *Zdorovje Ukraini*. – 2010. – № 7 (236). – С. 1-3.
2. Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии / Под ред. проф. К.М. Лебединского. – СПб. : Человек, 2012. – 1076 с.
3. *Мальцева Л.А., Красненко Н.В., Халимончик В.В., Шкапак Р.А.* Прединдикторы внезапной сердечной смерти при оперативных вмешательствах // *Общая реаниматология*. – 2007. – Т. III, № 4. – С. 114-118.
4. *Михин В.П.* Кардиоцитопротекторы – новое направление клинической кардиологии // *Архив внутренней медицины*. – 2011. – № 1. – С. 21-28.
5. *Морган Д.Э.-мл., Михаил М.С.* Клиническая анестезиология: в 3 т. – Пер. с англ., 2-е изд. – М. : БИНОМ, 2005.
6. *Назаров И.П.* Пролонгированная стресс-протекция как метод защиты от хирургической агрессии [Электронный ресурс] / Красноярск: Красноярская государственная медицинская академия. Режим доступа [http://www.rusanesth.com/Genan/st\\_11\\_10.htm](http://www.rusanesth.com/Genan/st_11_10.htm), свободный (21.10.2009).
7. *Процаев К.И., Канус И.И.* Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств у больных с артериальной гипертензией. – Минск, 2003. – С.198.
8. *Руководство по анестезиологии: в 2 т. / Под ред. А.Р. Эйкенхеда, Г. Смита.* – Пер. с англ. – М. : Медицина, 1999.
9. *Руководство по клинической анестезиологии // Под ред. Б.Дж. Полларда; Под общ. ред. Л.В. Колотилова, В.В. Мальцева.* – Пер. с англ. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 912 с.: ил.
10. *Сумин С.А., Руденко М.В., Бородинов И.М.* Анестезиология и реаниматология: учебное пособие: в 2 т. – М. : Мед. информатизация, 2010. – Т. 1. – 928 с.
11. *Lehot J.J., Arvieux C.C., Viale J.P.* Ischémie myocardique et anesthésie. // *Ann Fr Anesth Réanim*. – 1995. – Vol. 14. – P. 176-97.
12. *Mangano D.T., Browner W.S., Hollenberg M., London M.J., Tubau J.F., Tateo I.M.* Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery // *NEJM*. – 1990. – Vol. 323, N 26 – P. 1781-1788.
13. *Sesti C., Simkhovich B.Z., Kalvinsh I., Kloner P.A.* Mildronate, a novel fatty acid oxidation inhibitor and antianginal agent, reduces myocardial infarct size without affecting hemodynamics // *J. Cardiovasc Pharmacol*. – 2006. – Vol. 47, N 3. – P. 493-499.