

ПРИМЕНЕНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ: НАСКОЛЬКО УБЕДИТЕЛЬНЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА?

В.В. Самойленко^{1*}, О.П. Шевченко¹, В.И. Бурцев²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Оптимизация лекарственной терапии в предоперационном периоде является краеугольным камнем концепции модификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде, и в этой связи особое внимание в последнее время уделяется применению бета-адреноблокаторов. К настоящему времени накоплена убедительная доказательная база по применению данного класса препаратов в периоперационном периоде, послужившая основой для разработки клинических рекомендаций. В то же время результаты крупных рандомизированных исследований по изучению применения бета-адреноблокаторов носят противоречивый характер, в связи с чем их неоднозначная интерпретация привела к появлению существенных различий в классах рекомендаций и уровнях их доказательности.

Проведен анализ результатов основных исследований и положений рекомендаций международных и национальных профессиональных медицинских обществ в отношении применения бета-адреноблокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью снижения риска развития кардиальных осложнений в периоперационном периоде при плановых внесердечных хирургических вмешательствах.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, послеоперационный период, сердечно-сосудистые осложнения.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):420-426

Use of beta-blockers in the perioperative period: how strong are the evidences?

V.V. Samoylenko^{1*}, O.P. Shevchenko¹, V.I. Burtsev²

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991, Russia

Optimization of the pharmacotherapy in preoperative period is the cornerstone of the concept of risk modification of cardiovascular complications in the perioperative period. Therefore, special attention has recently been focused on the use of beta-blockers in the postoperative period. Nowadays convincing evidence base for the use of this class of drugs in the perioperative period that was the basis for the development of clinical guidelines is accumulated. Moreover, results of large randomized trials of beta-blockers are controversial. This has resulted in significant differences in the classes of recommendations and levels of evidence.

Analysis of the results of basic researches and the provisions of recommendations of the international and national professional medical societies on the use of beta-blockers in patients with cardiovascular disease to reduce the risk of cardiac complications in the perioperative period for planned extracardiac surgical procedures is presented.

Key words: beta-blockers, postoperative period, cardiovascular complications.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):420-426

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vvsamdoctor@gmail.com

Введение

Неуклонный рост числа хирургических операций, наблюдающийся во всем мире, является отражением изменения парадигмы хирургии как мощного медико-индустриального комплекса, опирающегося на научно-технический прогресс и социально-экономические факторы, определяющие возрастающую потребность в хирургической помощи населению. Ежегодно выполняется более 230 миллионов хирургических операций [1], при этом в стационарах России ежегодно проводится порядка 9,4 млн. хирургических операций, и еще около 5,8 млн. хирургических вмешательств осуществляется в амбулаторно-поликлинических учреждениях [2]. Достижения в области анестезиологии, оперативной хи-

рургии и медицины периоперационного периода в целом привели к значительному снижению общей периоперационной летальности и частоты фатальных осложнений, связанных с анестезиологическим пособием, при том, что удельный вес пациентов высокого риска имеет отчетливую тенденцию к росту [3]. Оптимизация лекарственной терапии в предоперационном периоде является краеугольным камнем концепции модификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде, и в этой связи особое внимание в последнее время уделяется применению бета-адреноблокаторов (БАБ). К настоящему времени накоплена убедительная доказательная база по применению данного класса препаратов в периоперационном периоде, послужившая основой для разработки клинических рекомендаций. В то же время, до сих пор по ряду позиций в различных рекомендациях содержатся очевидные противоречия, поэтому цель настоящего обзора заключается в анализе положений рекомендаций международных и национальных профессиональных медицинских обществ в отношении применения БАБ у пациентов с сердечно-со-

Сведения об авторах:

Самойленко Валерий Вячеславович — к.м.н., доцент кафедры кардиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Шевченко Олег Петрович — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Бурцев Владимир Иванович — д.м.н., профессор кафедры семейной медицины факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

судистыми заболеваниями с целью снижения риска развития кардиальных осложнений в периоперационном периоде при плановых внесердечных хирургических вмешательствах.

Бета-адреноблокаторы в хирургии: за и против

В 70-х г.г. прошлого века обычная клиническая практика заключалась в отмене БАБ перед хирургическими вмешательствами во избежание возможного торможения нормального гемодинамического ответа и развития артериальной гипотонии во время наркоза [4]. В 80-х г.г. были проведены исследования, в которых было показано, что тахикардия в периоперационном периоде ассоциируется с увеличением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, что послужило патофизиологической базой для эмпирического назначения БАБ пациентам хирургического профиля. В этот же период было проведено два небольших рандомизированных исследования, которые продемонстрировали снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде на фоне применения БАБ [5,6].

Первое крупное исследование The Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI), в котором убедительно показано преимущество фармакологической блокады бета-адренорецепторов в периоперационном периоде, было проведено только в 1996 г [7]. В исследование включались пациенты с верифицированной ишемической болезнью сердца (ИБС) или наличием высокого риска ее развития, которым проводились плановые внесердечные хирургические операции. В качестве первичной конечной точки была выбрана смерть от всех причин через 6 мес, 1 и 2 г. после операции. Вторичная комбинированная конечная точка включала в себя инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, застойную сердечную недостаточность, реваскуляризацию миокарда и/или смерть. Результаты исследования продемонстрировали достоверное преимущество в группе активного лечения (атенолол) по сравнению с группой плацебо-контроля как в отношении первичной, так и вторичной конечных точек. Через 2 г. в группе фармакологического вмешательства смертность от всех причин составила 10% по сравнению с 21% в группе плацебо-контроля. Следует отметить, что при интерпретации результатов данного исследования необходимо учитывать его ограничения. Во-первых, пациенты, уже находившиеся на терапии БАБ, не исключались из исследования, поэтому, когда они попадали при рандомизации в группу плацебо, препарат им автоматически отменялся, что могло повлечь за собой развития синдрома отмены со всеми вытекающими последствиями. Во-вторых, в анализ включались только выписанные из стационара пациенты, то есть классический анализ в соответствии с результатами ран-

домизации (intention-to-treat) не проводился. При включении в анализ также умерших в стационаре больных различия в достижении первичной конечной точки через 2 г. уже не достигали статистически достоверных различий. Дальнейший анализ результатов, полученных на этой же когорте пациентов, показал статистически значимое снижение ишемии миокарда в группе активного лечения с 34% до 15%. В то же время, несмотря на улучшение выживаемости к концу второго наблюдения в группе активного лечения, различий в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде выявлено не было [8].

В первое исследование Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography (DECREASE I) были включены пациенты с положительными результатами стресс-эхокардиографии с добутамином, которым проводились хирургические операции на крупных магистральных артериях [9]. Пациенты были рандомизированы (без двойного ослепления) на две группы, в первой из которых проводилась обычная предоперационная подготовка, пациентам второй группы назначался бисопролол. Из исследования исключались пациенты, уже получавшие терапию БАБ, а также пациенты с распространенными нарушениями локальной сократимости миокарда, по данным стресс-эхокардиографии. Бисопролол назначался не позднее, чем за нед до операции (в среднем за 37 дней), и его прием продолжался в течение мес после операции. Стартовая доза бисопролола составляла 5 мг в сутки, при необходимости с последующим увеличением до достижения целевых значений ЧСС в пределах 51–79 ударов в мин (максимально 10 мг в сут). Тем пациентам, у которых в периоперационном периоде ЧСС превышала 80 в мин, назначался метопролол внутривенно. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое уменьшение частоты достижения комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин + нефатальный инфаркт миокарда) к концу первого мес после операции (34% в группе стандартной терапии и 3,4% в группе бисопролола). Исследование было завершено досрочно в связи с очевидным преимуществом назначения бисопролола, при этом всего было включено только 112 пациентов при 20 случаях достижения конечной точки.

В исследование POBBLE (Perioperative beta-blockade) были включены пациенты без установленного диагноза ИБС, которым предстояло хирургическое вмешательство на интрааренальном отделе брюшной аорты и крупных магистральных артериях в условиях общей анестезии [10]. Пациенты, уже получающие БАБ, из исследования исключались. Пациентам, рандомизированным в группу активного лечения, при поступлении в стационар назначался метопролол, прием которого продолжался в течение 7 дней после операции. В ка-

честве конечных точек исследования были выбраны смерть от сердечно-сосудистых причин, развитие сердечно-сосудистых осложнений в течение 30 дней после операции, смерть от всех причин и продолжительность госпитализации. К концу периода наблюдения статистически значимых различий в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений между двумя группами получено не было (34% в группе плацебо и 32% в группе активного лечения). В группе метопролола наблюдалось уменьшение длительности госпитализации (10 сут и 12 сут, соответственно; $p=0,02$). В то же время в группе метопролола было больше пациентов, которым интраоперационно потребовалось проведение инотропной поддержки. Особенность дизайна данного исследования была в том, что доза метопролола назначалась исходя из веса пациента, при этом какие-либо целевые параметры достижения ЧСС в расчет не принимались.

В исследование DIPOM (Diabetic POstoperative Mortality and Morbidity) были включены пациенты с сахарным диабетом, которым в зависимости от результатов рандомизации назначались плацебо или метопролол в дозе 100 мг в сут [11]. Назначение метопролола проводилось в день операции и продолжалось в течение максимально 8 дней после. Исследователи не выявили значимых различий в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти к концу 18 мес периода наблюдения. В то же время в группе метопролола отмечалось значимое увеличение частоты развития интраоперационной гипотензии и брадикардии.

В исследовании MaVS (Metoprolol after Vascular Surgery) пациентам в группе активного лечения назначался метопролол (перорально или внутривенно) за 2 ч до операции и через 2 ч после [12]. Доза препарата рассчитывалась исходя из веса пациента. Терапия метопрололом продолжалась до окончания пребывания пациента в стационаре или максимально в течение 5 дней после операции. Исследование MaVS, как и исследование DIPOM, не выявило значимых различий в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти к концу первого мес при значимом увеличении частоты развития интраоперационной гипотензии и брадикардии.

В исследовании BBSA (Swiss Beta Blocker in Spinal Anesthesia) изучался кардиопротективный эффект бисопролола, назначаемого в течение 10 дней пациентам с ИБС, которым планировалось хирургическое вмешательство в условиях спинальной анестезии [13]. Доза препарата (5–10 мг) определялась исходя из показателей ЧСС и систолического АД, первое назначение осуществлялось за 3 ч до операции. В течение года наблюдения в группах бисопролола и плацебо не было выявлено значимых различий в частоте достижения комбинированной первичной конеч-

ной точки в виде смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, застойной сердечной недостаточности и острых цереброваскулярных осложнений. В данном исследовании было показано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается у пациентов с наличием мутаций в аллеле гена бета₁-адренорецепторов.

В исследование POISE (PeriOperative ISschemic Evaluation) было включено более 8000 пациентов с установленным диагнозом ИБС или высоким риском ее наличия [14]. В группе активного лечения за 2–4 ч до операции назначался метопролол сукцинат пролонгированного действия в дозе 100 мг, при развитии брадикардии или артериальной гипотонии после приема первой дозы метопролола препарат отменялся. Если в течение 6 ч после операции наблюдалось увеличение ЧСС более 80 в мин при отсутствии гипотонии, назначалась вторая доза препарата. Через 12 ч после операции при отсутствии гипотонии и брадикардии препарат назначался в дозе 200 мг, после чего прием препарата продолжался в этой же дозе еще в течение 30 дней. При невозможности перорального приема метопролол назначался внутривенно каждые 6 ч в дозе 15 мг. К окончанию периода наблюдения в группе активного лечения отмечено значимое снижение частоты достижения комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальная остановка сердца), при этом наибольший вклад в этот эффект внесло снижение частоты развития инфаркта миокарда (4,2% в группе метопролола и 5,7% в группе плацебо, $p=0,0017$). В то же время в группе метопролола наблюдалось значимое увеличение частоты смерти от всех причин (3,1% в группе метопролола и 2,3% в группе плацебо; $p=0,0317$) и развития инсульта (1% в группе метопролола и 0,5% в группе плацебо; $p=0,0053$).

В четвертое исследование Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography (DECREASE IV) было включено более 1000 пациентов с промежуточным риском в соответствии с пересмотренным индексом сердечного риска (RCRI) [15]. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших бисопролол, который назначался за 30 дней до операции с достижением целевых значений ЧСС в пределах 50–70 в мин, к концу первого мес после операции наблюдалось значимое снижение частоты развития инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин. Однако, как и в первом исследовании DECREASE, при рандомизации не применялось ослепление, расчетное количество пациентов так и не было включено в исследование, а вместо ожидавшихся 20% пациентов, уже получавших БАБ, их удельный вес составил 78%.

Необходимо отметить, что имеются работы и отечественных ученых по прогнозированию и профилактике кардиальных осложнений, оптимизации хирургической тактики при внесердечных хирургических вмешательствах. В работе Е.А. Сурковой было отмечено достоверное снижение частоты развития ишемии и инфаркта миокарда во время и в первые трое суток после операции каротидной эндартэктомии у больных, относящихся к группе высокого кардиального риска при применении кардиоселективных липофильных БАБ метопролола тартрата и небиволола [16]. В рамках данного исследования было проведено обследование и лечение 147 пациентов, распределенных на 3 равнозначные группы: 1-я группа получала стандартную медикаментозную терапию и атенолол 50–100 мг/сут, 2-я — метопролола тартрат в той же дозе, 3-я — небиволол в дозе 5 мг/сут. Все пациенты наблюдались в течение 7 суток до операции и 3 суток после. В результате статистического анализа было установлено, что риск развития ишемии и инфаркта миокарда в послеоперационном периоде значимо снижался во 2-й и 3-й группах в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), в то время как различия по частоте возникновения коронарной недостаточности в 1-й группе по сравнению с контрольной не были достоверными. Влияние всех трех БАБ на частоту развития аритмий сердца после операции каротидной эндартэктомии оказалось недостоверным. В 2010 г. О.Л. Барабаш с соавт. опубликовали результаты открытого рандомизированного исследования по влиянию БАБ на уровень артериального давления и периоперационные осложнения у 123 пациентов при плановой лапароскопической холецистэктомии. Больным назначался биспролол в предоперационном периоде, результаты наблюдения сравнивались с таковыми в контрольной группе с применением антигипертензивной терапии без БАБ. Использование в предоперационном периоде у пациентов с АГ биспролола позволило снизить гемодинамические проявления стресса. У пациентов первой группы ЧСС была значимо ниже во время интубации ($p < 0,001$), систолическое АД — во время наложения карбоксиперитонеума ($p < 0,05$) и в конце операции ($p < 0,05$) при сравнении с параметрами 2-й группы [17].

Бета-адреноблокаторы в хирургии: анализ и рекомендации

Таким образом, результаты проведенных крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности применения БАБ в периоперационном периоде очевидно носят противоречивый характер. Первый крупный мета-анализ исследований, посвященный изучению данной проблемы, был проведен Lindenaуer P.K., и соавт. в 2005 г. Результаты проведенного анализа показали, что применение БАБ в периопера-

ционном периоде уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти только у пациентов с суммой баллов > 2 по RCRI, в то время как у пациентов с низким и промежуточным риском применение препаратов данного класса оказывается неэффективным и даже вредным [18]. В данной работе авторами использовался непараметрический метод отбора, подобного по коэффициенту склонности (вероятности). В недавно проведенном исследовании с применением аналогичного статистического метода изучали связь применения БАБ с 30-дневной смертностью и развитием кардиальных осложнений (остановкой сердца и инфарктом миокарда с зубцом Q) у пациентов, подвергающихся несердечным вмешательствам. Из 136745 пациентов, включенных в анализ, 1568 пациентов (1,1%) умерло в первые 30 дней, при этом сердечно-сосудистая заболеваемость составила 0,9%. Исследователи определили, что пациенты, получавшие БАБ, имели риск смерти на 27% ниже. Значительная связь БАБ со снижением смертности была отмечена у пациентов с 2 достоверными факторами кардиологического риска (снижение на 37%), 3 факторами (снижение на 46%) и 4 факторами (снижение смертности на 60%). Также БАБ снижали риск сердечно-сосудистых осложнений на 33%. Исследователи пришли к выводу, что раннее назначение БАБ после операции имеет положительное действие, а определение факторов сердечно-сосудистого риска позволяет определить категорию пациентов, у которых польза от применения препаратов данного класса будет значительно перевешивать риск от их использования [19].

Результаты другого крупного мета-анализа, уже включавшего последние исследования, показали отсутствие эффекта от применения БАБ в периоперационном периоде в плане уменьшения смертности от всех причин, от сердечно-сосудистых заболеваний и частоты развития сердечной недостаточности. Применение препаратов данного класса сопровождается уменьшением частоты развития нефатального инфаркта миокарда на 35% (NNT 63) и ишемии миокарда на 64% (NNT 16) при увеличении риска развития нефатального инсульта на 116% (NNH 293) [20].

Впервые положения, касающиеся применения БАБ в периоперационном периоде, были включены в рекомендации American College of Physicians (ACP) в 1997 г. [21]. Основная позиция заключалась в том, что всем пациентам с установленным диагнозом ИБС или наличием высокого риска ее развития при отсутствии противопоказаний следует назначать атенолол в периоперационном периоде. Первые структурированные рекомендации по предоперационному обследованию и подготовке пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к внесердечным операциям, разработанные с позиции научно-обоснованной практики и до-

казательной медицины, были созданы экспертами АСС/АНА в 1996 г [22]. Положения, касающиеся применения БАБ, появились в обновленной версии этих рекомендаций, опубликованных в 2002 г [23]. В данных рекомендациях к I классу были отнесены случаи, когда пациенты уже получали БАБ для контроля клинических проявлений артериальной гипертензии, стенокардии, или нарушений сердечного ритма, либо, когда у пациентов, которым предстояла хирургическая операция на магистральных артериях, при предоперационном обследовании по данным неинвазивных тестов выявлена ишемия миокарда. Назначение БАБ пациентам с выявленными при предоперационном обследовании артериальной гипертензией, ИБС или «больших» факторов риска ее развития было отнесено к IIa классу. В 2006 г. была издана обновленная версия рекомендаций с фокусом на применение бета-адреноблокаторов [24], а в 2007 г. появилась и новая полноценная версия рекомендаций АСС/АНА по предоперационному обследованию и подготовке пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к плановым внесердечным операциям [25]. Несмотря на их критику в отношении слабой доказательной базы [26], эти рекомендации еще на протяжении двух лет оставались в своем роде единственным клиническим руководством. В рекомендациях АСС/АНА (2007) назначение БАБ пациентам, уже получающих эти препараты для контроля клинических проявлений артериальной гипертензии, стенокардии, или нарушений сердечного ритма, было отнесено к уровню IC, а применение БАБ с наивысшим уровнем доказательной базы (IB) было показано па-

циентам с признаками ишемии миокарда, которым предполагается проведение большого хирургического вмешательства на сосудах, по данным неинвазивных тестов. В последующем в 2009 г. АСС/АНА были выпущены дополнения к данным рекомендациям, которые были специально посвящены применению БАБ в периоперационном периоде [27]. В пересмотренном варианте уровень доказательной базы для данных показаний был понижен до IIa, при этом характеристика категории пациентов дополнена наличием высокого риска, связанного с имеющейся ИБС, и сделаны указания на необходимость титрования дозы препаратов до достижения целевых значений ЧСС и АД. Таким образом, после пересмотра рекомендаций наивысший уровень доказательной базы для применения БАБ остался у категории пациентов, уже находящихся на терапии препаратами данного класса (IC). Еще одним возможным показанием к назначению БАБ (IIaB), в соответствии с пересмотренными рекомендациями АСС/АНА, стало проведение хирургической операции промежуточного риска у пациентов с диагностированной ИБС или более, чем 1 клиническим фактором риска. Польза применения БАБ у пациентов с отсутствием или 1 фактором риска, независимо от степени хирургического риска, по мнению составителей рекомендаций, является неопределенной. В 2009 г. были опубликованы первые объединенные рекомендации Европейского кардиологического общества и Европейского общества анестезиологов по предоперационной подготовке и обследованию кардиологических больных [28]. Несмотря на то, что доказательная база, положенная в

Таблица 1. Сравнение рекомендаций ESC/ESA и АСС/АНА I и IIa классов в отношении показаний к применению бета-адреноблокаторов в периоперационном периоде

Рекомендации ESC/ESA (2009)	Рекомендации АСС/АНА (2009)
I класс (применение БАБ рекомендовано)	
Пациентам с установленным диагнозом ИБС или ишемией миокарда, по данным предоперационного обследования (IB)	Пациентам, уже получающим лечение БАБ по поводу заболеваний или состояний, в отношении которых показания к применению БАБ относятся к I классу рекомендаций АСС/АНА (IC)
Пациентам, подвергающимся хирургическим вмешательствам высокого риска (IB)	
Пациентам, уже получающим лечение БАБ по поводу ИБС, нарушений сердечного ритма или артериальной гипертензии (IC)	
IIa класс (возможность применения БАБ следует рассматривать в следующих случаях)	
Пациентам, подвергающимся хирургическим вмешательствам промежуточного риска (IIaB)	Пациентам, подвергающимся хирургическому лечению на крупных артериях, с установленным диагнозом ИБС или ишемией миокарда, по данным предоперационного обследования (IIaB)
Пациентам, уже получающим лечение БАБ по поводу ХСН с систолической дисфункцией (IIaC)	Пациентам с установленным диагнозом ИБС или высоким риском (>1 фактора риска), подвергающимся хирургическим вмешательствам промежуточного риска (IIaB)
	Пациентам, подвергающимся хирургическим вмешательствам на крупных артериях, при выявлении высокого риска (>1 фактора риска) при предоперационном обследовании (IB)

основу данных рекомендаций, является аналогичной таковой, использованной для разработки рекомендаций АНА/АСС, спектр применения БАБ в периоперационном периоде оказался существенно шире. Эксперты ESC/ESA рекомендуют назначение БАБ пациентам с установленным диагнозом ИБС или признаками ишемии миокарда, по данным неинвазивных нагрузочных тестов (IB), пациентам, которым планируется хирургическое вмешательство высокого риска (IB), пациентам, уже получающим терапию БАБ (IC), а также пациентам, которым планируется хирургическое вмешательство промежуточного риска (IIaB) (табл. 1).

В 2011 г. была издана серия рекомендаций национальных медицинских научных обществ, в которых также нашли отражение имеющиеся противоречия в отношении применения БАБ в периоперационном периоде. Рекомендации Бразильского кардиологического общества (SBC, 2011) предполагают назначение БАБ пациентам с клиническими проявлениями ишемии миокарда или ее признаками (IB для сосудистой хирургии и IC для остальных видов хирургических вмешательств), пациентам, уже получающим препараты данного класса (IB), а также пациентам с промежуточным сердечно-сосудистым риском, которым планируется вмешательство на артериях (IIaB) [29]. В соответствии с рекомендациями Французского общества анестезиологов-реаниматологов/Французского кардиологического общества (SFAR/SFC, 2011), назначение БАБ показано пациентам, уже получающим терапию препаратами этого класса, пациентам с наличием клинических проявлений коронарной недостаточности или признаков ишемии миокарда, по данным нагрузочных проб, а также пациентам с 2 и более клиническими факторами риска при предполагаемой операции высокого риска (GRADE 1+). При предстоящей операции промежуточного риска назначение БАБ оставляется на усмотрение врача, которому необходимо взвесить пользу от их применения и риск, связанный с развитием брадикардии и артериальной гипотонии в периоперационном периоде [30]. В рекомендациях ВНОК (2011) прием БАБ рекомендован, если пациент уже принимает препараты данного класса для лечения состояний, являющихся показаниями для их применения I класса в соответствии с рекомендациями ВНОК (IC), а также может быть рекомендован пациентам, подвергающимся сосудистым хирургическим вмешательствам, которые относятся к высокому кардиальному риску в связи с наличием ИБС или ишемии миокарда, индуцированной в ходе предоперационного нагрузочного тестирования (IIaB), пациентам, которые подвергаются хирургическому вмешательству промежуточного кардиального риска и у которых выявлена ИБС и/или наличие более 1 клинического фактора риска (IIaB), пациентам, которые имеют более одного клинического

фактора риска и подвергаются сосудистому хирургическому вмешательству (IIaC) [31].

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что в основе рекомендаций лежат результаты практически одних и тех же исследований, между ними имеются достаточно существенные различия. Рекомендации ESC/ESA включают в себя 92 позиции, в то время как рекомендации АНА состоят из 63. Половина рекомендаций ESC относятся к классу I, при этом столько же имеют уровень доказательности C. Рекомендации ESC включают 24 рекомендации по снижению риска, из них почти половина относятся к классу I. Рекомендации АНА включают 13 рекомендаций по снижению риска, при этом к классу I отнесены только 2 позиции (15%). Уровень доказательности A присвоен только 1 рекомендации ESC по снижению риска и ни одной АНА, почти 50% рекомендаций относятся к уровню доказательности C, в связи с чем убедительность рекомендаций по некоторым позициям вызывает явные сомнения. С практической точки зрения единственным весомым аргументом при применении БАБ в периоперационном периоде является продолжение уже назначенной терапии препаратами данного класса по убедительно доказанным показаниям. Но даже в этих случаях необходимо соблюдать условия их безопасного применения в части, касающейся предотвращения развития гипотонии и брадикардии. В остальных клинических ситуациях очевидны определенные проблемы при принятии решения о начале терапии. Очевидно, что назначение БАБ в периоперационном периоде должно определяться наличием показаний к их применению независимо от предстоящей хирургической операции. Кроме того, в ряде случаев БАБ применяются в периоперационном периоде не только с целью снижения сердечно-сосудистого риска, а, например, для нейропротекции при травмах головного мозга или вводятся интратекально (эндолумбально, под оболочки спинного мозга) для усиления антиноцицептивного (противоболевого) эффекта [32]. Однако, рекомендуемый временной интервал (оптимально за месяц до операции) не всегда оправдан с точки зрения своевременности хирургического лечения, а титрование дозы до достижения целевых значений ЧСС нередко требует повторных врачебных консультаций. В большинстве исследований пациенты с клинически выраженными сопутствующими заболеваниями или низким функциональным классом исключались уже на этапе первичных критериев включения, что не отражает реальную клиническую практику и не позволяет экстраполировать полученные положительные результаты на данную категорию больных. Также не ясна эффективность применения

препаратов данного класса у пациентов, которым хирургическое лечение проводится в условиях регионарной анестезии. Наконец, возникает вопрос о выборе БАБ. Хотя не получено убедительных данных о преимуществе одного какого-либо БАБ над другим, практически все негативные результаты получены при применении метопролола [33], кроме того, результаты фармакогенетических исследований [34]

также свидетельствуют против того, чтобы данный препарат был средством выбора для применения в периоперационном периоде [35].

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372:139–44.
- Healthcare in Russia in 2011. Statistical Compendium. Moscow: Rosstat, 2011. Russian (Здравоохранение России 2011. Статистический сборник. М.: Росстат; 2011).
- Bainbridge D., Martin J., Arango M., Cheng D. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 380(9847): 1075–81.
- Poldermans D., Devereux P.J. The experts debate: perioperative beta-blockade for non-cardiac surgery – proven safe or not. *CCJM* 2009; 76(Suppl.4):S84–S92.
- Smulyan H, Weinberg SE, Howanitz PJ. Continuous propranolol infusion following abdominal surgery. *J Am Med Assoc* 1982; 247: 2539–42.
- Pasternack PF, Grossi EA, Baumann FG, et al. Beta blockade to decrease silent myocardial ischemia during peripheral vascular surgery. *Am J Surg* 1989; 158: 113–6.
- Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1713–20.
- Wallace A, Layug B, Tateo I, et al. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *McSPI Research Group. Anesthesiology* 1998; 88: 7–17.
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789–94.
- Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, et al. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005; 41: 602–9.
- Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *Br Med J* 2006; 332: 1482.
- Yang H, Raymer K, Butler R, et al. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006; 152: 983–90.
- Zaug M, Bestmann L, Wacker J, et al. Adrenergic receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block: the Swiss Beta Blocker in Spinal Anesthesia (BBSA) study: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial with 1-year follow-up. *Anesthesiology* 2007; 107: 33–44.
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–47.
- Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009; 249: 921–6.
- Surkova EA, Shchukin YV, Vachev AN. Effect of beta-blockers on the incidence of coronary complications in carotid endarterectomy. *Kazan Medical Journal* 2006; 87 (2): 90–91. Russian (Суркова Е.А., Щукин Ю.В., Вачев А.Н. Влияние бета-блокаторов на частоту развития коронарных осложнений при выполнении каротидной энтерэктомии. Казанский Медицинский Журнал 2006; 87(2): 90–91).
- Barabash O.L., Repnikova R.V., Shoforov T.V., Golofaeva O.I. Effect of beta-blockers on blood pressure, perioperative complications and hospital stay duration in patients with intermediate risk of cardiovascular complications after routine cholecystectomy: an open comparative randomized study. *Rational Pharmacother. Card.* 2010; 6(5):667–672. Russian (Барабаш О.Л., Репникова Р.В., Шофоров Т.В., Голофаева О.И. Влияние бета-блокаторов на уровень артериального давления, периоперационные осложнения и длительность госпитализации у пациентов с промежуточным риском сердечно-сосудистых осложнений при плановой холецистэктомии: открытое сравнительное рандомизированное исследование. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6 (5): 667–72).
- Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 349–61.
- London M.J., Hur K., Schwartz G.G., Henderson W.G. Association of Perioperative β -Blockade With Mortality and Cardiovascular Morbidity Following Major Noncardiac Surgery. *JAMA* 2013;309(16):1704–13.
- Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, et al. Perioperative beta blockers in patients having noncardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 372: 1962–76.
- Palda VA, Detsky AS. Perioperative assessment and management of risk from coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1997; 127: 313–28.
- Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery. *Circulation* 1996; 93(6):1278–317.
- Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg* 2002; 94: 1052–64.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. *Circulation* 2006; 113: 2662–74.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *JACC*, 2007; 50 (17): e159–241.
- Tricoci P, Allen JM., Kramer JM., et al. Scientific Evidence Underlying the ACC/AHA Clinical Practice Guidelines. *JAMA*. 2009;301(8):831–841.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120: e169–276.
- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 2769–812.
- II Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(3 supl.1): 1–68.
- Prise en charge du coronarien qui doit être opéré en chirurgie non cardiaque. Recommendation formalisées d'experts SFAR/SFC. 2011. Available at : www.sfcario.fr/recommandations/recommandations-mixtes. Date of access 13.06.2013.
- National guidelines for prediction and prevention of cardiac events extracardiac surgery in cardiac patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2011; 10 (6) suppl 3: 1–45. Russian (Национальные рекомендации по прогнозированию и профилактике кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств у кардиологических больных. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2011; 10 (6) приложение 3: 1–45).
- Kadoi Y, Saito S. Possible indications of beta-blockers in the perioperative period other than prevention of cardiac ischemia. *J Anesth* 2010; 24(1):81–95.
- Priebe H.-J. Perioperative use of beta-blockers. *F1000 Medicine Reports* 2009; 1:77.
- Nagele P, Liggett S.B. Genetic variations, β -blockers, and perioperative myocardial infarction. *Anesthesiology* 2011;115(6):1316–27.
- Preckel B., Poels M., Wappler F., Schlack W., Buhre W. Perioperative β -rezeptoren-blockade. *Fur und Wider. Anaesthesist* 2010;54:643–651.

Поступила: 07.06.2013

Принята в печать: 13.06.2013