

# ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ У ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ И ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Д.П. Котова<sup>1,2</sup>, В.С. Шеменкова<sup>1,2</sup>, В.А. Демина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»;  
Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8;

<sup>2</sup>кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;  
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Дарья Павловна Котова doc.kotova@mail.ru

Нехирургические сердечно-сосудистые осложнения, возникая наиболее часто после проводимых оперативных вмешательств, увеличивают длительность пребывания пациента в стационаре, повышая экономические затраты и процент летальных исходов. Велико и число пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которым требуется хирургическое вмешательство. Оптимизация медикаментозной терапии в периоперационном периоде — один из факторов успешного исхода проводимого хирургического вмешательства. Патофизиологической основой развития многих неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в послеоперационном периоде является повышение активности симпатической нервной системы, приводящее к увеличению частоты сердечных сокращений и большей потребности миокарда в кислороде, что, в свою очередь, может повышать риск развития ишемии миокарда, аритмий и других сердечно-сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде. Так, например, развитие инфаркта миокарда в периоперационном периоде приводит к повышению больничной летальности на 15–25 %, увеличению рисков развития смерти от сердечно-сосудистых причин в последующие несколько месяцев. Основная группа препаратов для купирования данных эффектов — бета-адреноблокаторы (БАБ). Этот класс препаратов имеет широкую область применения: лечение стенокардии, аритмий, гипертонической болезни, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности. В настоящее время накоплена большая доказательная база возможности и целесообразности применения БАБ у пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству. В данной статье авторы освещают вопросы назначения БАБ у пациентов с сопутствующими заболеваниями в периоперационном периоде. Выполнены анализ и сравнение работ, в которых изучались различные аспекты применения БАБ в периоперационном периоде. В настоящее время имеется неоднозначное мнение относительно пользы и рисков периоперационной терапии БАБ, что обуславливает высокую актуальность данного вопроса для обсуждения.

**Ключевые слова:** бета-адреноблокаторы, сердечно-сосудистые осложнения, периоперационный период, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, кардиальные риски, предоперационная подготовка, периоперационные осложнения, операции высокого риска, аритмия в послеоперационном периоде, аортокоронарное шунтирование

**Для цитирования:** Котова Д.П., Шеменкова В.С., Демина В.А. Возможности терапии бета-адреноблокаторами у пациентов в периоперационном периоде при кардиохирургических и внесердечных хирургических вмешательствах. Клиницист 2020;14(1–2): 73–81.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-73-81



## POSSIBILITIES OF THERAPY WITH BETA-BLOCKERS IN THE PERIOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS DURING CARDIAC AND EXTRA-CARDIAC SURGERY

D.P. Kotova<sup>1,2</sup>, V.S. Shemenkova<sup>1,2</sup>, V.A. Demina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow Health Department; 8 Leninsky Prospekt, Moscow 117049, Russia;

<sup>2</sup>Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Cardiac complications are the most frequent non-surgical complications after surgical interventions, increasing the length of the patient's stay in the hospital, the economic costs and the percentage of deaths. The frequency of patients with cardiovascular diseases who require surgery is also high. Optimization of drug therapy in the perioperative period is one of the factors of successful outcome of the surgical intervention.

*The pathophysiological basis for the development of many cardiac events in the postoperative period is an increase in the activity of the sympathetic nervous system, which leads to an increase in heart rate (HR) and myocardial oxygen demand. These changes may increase the risk of myocardial ischemia, arrhythmias, and other cardiovascular events in the early postoperative period. For example, the development of myocardial infarction (MI) in the perioperative period leads to an increase in hospital mortality by 15–25 %, and increase in the risk of developing cardiac death in the next few months.*

*The main group of drugs for relieving these effects is beta-blockers (BB). This drug class has a wide range of applications: treatment of angina, arrhythmias, hypertension, MI, heart failure. Currently, there is a large evidence for the possibility and feasibility of using BB in patients undergoing surgery.*

*In this article, the authors highlight the issues of prescribing BB in patients with comorbid pathology in the perioperative period. The analysis and comparison of studies on various aspects of BB use in the perioperative period performed. Currently, there is a mixed opinion about the benefits and risks of perioperative therapy of BB, which causes the high relevance of this issue for discussion.*

**Key words:** beta-blockers, cardiovascular complications, perioperative period, coronary heart disease, myocardial infarction, cardiac risks, preoperative preparation, perioperative complications, high-risk surgery post-operative arrhythmia, coronary artery bypass grafting

**For citation:** Kotova D.P., Shemenkova V.S., Demina V.A. Possibilities of therapy with beta-blockers in the perioperative period in patients during cardiac and extra-cardiac surgery. *Klinitsist = The Clinician* 2020;14(1–2):73–81. (In Russ.).

## Введение

Сердечно-сосудистая смертность и заболеваемость в послеоперационном периоде преобладают среди всех осложнений как у пациентов, перенесших внесердечные вмешательства, так и у больных после кардиохирургических операций. Летальность при проведении операций на сердце составляет около 3 %, частота возникновения периоперационного инфаркта миокарда (ИМ) – до 6 %, в целом частота сердечно-сосудистых осложнений – от 15 до 24 % в зависимости от типа операции и сопутствующих заболеваний. При внесердечных операциях у 4 % пациентов, по данным литературы, возникают периоперационные сердечно-сосудистые осложнения, и у 0,5 % пациентов операции осложняются ИМ [1].

В основе появления многих сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших оперативное вмешательство, лежит повышение активности симпатической нервной системы в периоперационном периоде с последующим учащением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышением потребности миокарда в кислороде. Препараты, блокирующие бета-адренорецепторы и снижающие симпатическую гиперактивность, должны предотвращать развитие сердечно-сосудистых периоперационных осложнений. Однако данные многочисленных клинических исследований, проведенных за последние 20 лет, противоречивы.

Обобщению и систематизации исследований по влиянию бета-адреноблокаторов (БАБ) на периоперационную летальность и частоту осложнений при выполнении оперативных вмешательств было посвящено несколько печатных трудов, включая российские публикации В.В. Самойленко и соавт., Ю.В. Шукина и соавт. [2, 3]. В последние годы появились новые исследования, анализ которых и является целью данного обзора.

## Влияние бета-адреноблокаторов на послеоперационную летальность по всем причинам

В большинстве исследований послеоперационная летальность являлась первичной конечной точкой

и определялась как частота летальных исходов, возникающих в течение 30 дней после проведения оперативного вмешательства или до момента выписки из стационара, если выписка была позже 30 дней.

### Сердечно-сосудистые хирургические вмешательства.

Согласно данным Н. Blessberger и соавт. при анализе 24 исследований с участием 3783 пациентов, назначение БАБ не оказывало влияния на послеоперационную летальность (отношение шансов (ОШ) 0,73; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,35–1,52;  $p = 0,40$ ), а также на летальность вследствие сердечно-сосудистых причин (ОШ 0,85; 95 % ДИ 0,16–4,40,  $p = 0,84$ ) [1]. Изучению влияния терапии БАБ на риск возникновения осложнений у пациентов при выполнении сосудистых и эндоваскулярных операций посвящен систематический обзор S. Hajibandeh и соавт. [4]. Терапия БАБ не снижала риск общей летальности (ОШ 1,1; 95 % ДИ 0,59–2,04,  $p = 0,77$ ) и риск смерти от сердечно-сосудистых причин (ОШ 2,62; 95 % ДИ 0,86–8,05,  $p = 0,09$ ).

### Внесердечные хирургические вмешательства.

Наиболее крупным исследованием по изучению влияния терапии БАБ при внесердечных операциях является исследование POISE (2008). Это было мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 8351 пациента с наличием коронарного атеросклероза и отсутствием ишемической болезни сердца (ИБС). В POISE было показано, что риск летальных исходов наблюдался статистически значимо чаще в группе, принимающей метопролол (относительный риск (ОР) 1,33; 95 % ДИ 1,03–1,74;  $p = 0,03$ ), по сравнению с группой плацебо. Увеличение смертности в группе, принимающей БАБ, было связано с увеличением количества инсультов, возникающих на фоне гипотензии. При дальнейшем анализе были выявлены 2 основные причины высокой частоты инсультов. Во-первых, в исследовании POISE терапия метопрололом была начата за 2–4 ч до планируемой операции. Во-вторых, дозу препарата подбирали без учета ЧСС пациента [5].

В систематический обзор 2019 г. Н. Blessberger и соавт. наряду с POISE были включены и другие исследования. Получены неубедительные данные о влиянии терапии БАБ на 30-дневную послеоперационную летальность у пациентов, перенесших внесердечные операции (ОР 1,17; 95 % ДИ 0,89–1,60;  $p = 0,04$ ) [6].

Результаты исследования POISE были учтены при написании последних рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению пациентов при внесердечных вмешательствах, которые были опубликованы в 2014 г. (см. таблицу). Согласно этим рекомендациям прием БАБ должен быть продолжен, если пациент принимает препарат длительное время (класс I, уровень A). Начало терапии БАБ может быть рассмотрено у определенной группы пациентов перед операцией — это пациенты высокого риска (с  $\geq 2$  клиническими факторами риска индекса RCRI, доказанной ИБС или ишемией миокарда), которым планируется оперативное вмешательство среднего или высокого риска (класс IIb, уровень B). При начале терапии до операции препаратами первого выбора должны стать атенолол или бисопролол (класс IIb, уровень B) [7]. Данная терапия должна быть начата в интервале от 30 до 2 дней до операции с постепенным подбором дозы препарата (для достижения ЧСС 60–70 уд/мин и уровня артериального давления  $>100$  мм рт. ст.).

Американские рекомендации по периоперационному ведению пациентов также были изменены (см. таблицу). В них подчеркнуто, что не следует начинать терапию БАБ в день операции. Рекомендуется продолжать уже имеющуюся длительное время терапию, а также начинать прием препаратов до операции у пациентов высокого риска при проведении операции среднего и высокого риска [8].

Несмотря на появление рекомендаций, сложности в решении вопроса о назначении терапии БАБ в периоперационном периоде остаются. Так, в ретроспективном исследовании M.D. Kertai и соавт. прекращение терапии БАБ в периоперационном периоде, с одной стороны, сопровождалось ростом числа летальных исходов в течение 48 ч после операции, а с другой — уменьшением потребности в вазопрессорной поддержке и уменьшением продолжительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии [9].

#### **Влияние терапии бета-адреноблокаторами на риск возникновения острого инфаркта миокарда**

##### **Сердечно-сосудистые хирургические вмешательства.**

В обзор Н. Blessberger и соавт. вошли 22 исследования с участием 3553 пациентов, перенесших операции на сердце. Авторы не обнаружили четких доказательств влияния БАБ на риск возникновения ИМ (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,71–1,51;  $p = 0,85$ ), но отметили, что исследования с меньшим числом участников имели тенденцию переоценивать защитный эффект БАБ. При этом главным фактором, определяющим развитие ИМ у этих

пациентов, может выступать повреждение, возникающее в процессе самой операции аортокоронарного шунтирования (потенциальная окклюзия коронарных артерий, вызванная манипуляцией, повреждение эндотелия), а не симпатическая стрессовая реакция или повышенная потребность миокарда в кислороде, на которую могут оказать влияние БАБ [1]. В метаанализе, проведенном S. Hajibandeh и соавт., терапия БАБ у пациентов, перенесших сосудистые операции, также не снижала риск развития ИМ (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,59–1,35;  $p = 0,58$ ) и нестабильной стенокардии (ОР 1,34; 95 % ДИ 0,41–4,38;  $p = 0,63$ ) [4].

**Внесердечные хирургические вмешательства.** По данным многочисленных исследований (S. Bangalore и соавт., 2008; S. Bouri и соавт., 2013; R.D. Stevens и соавт., 2003), защитный эффект терапии БАБ в отношении риска развития периоперационного ИМ не вызывает сомнения [10–12]. В анализе Н. Blessberger и соавт. ОР развития ИМ составил 0,72 (95 % ДИ 0,60–0,87) [6].

Еще в 1996 г. в исследовании D. Mangano и соавт. при назначении атенолола в ходе проведения внесердечных хирургических вмешательств описано снижение смертности в периоперационном периоде, что объясняли главным образом снижением количества случаев периоперационного ИМ [13]. В исследовании S. Bouri и соавт. также пришли к выводу, что назначение БАБ приводило к статистически значимому снижению количества ИМ (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,61–0,88;  $p = 0,001$ ) [11].

#### **Влияние терапии бета-адреноблокаторами на риск возникновения ишемии миокарда**

##### **Сердечно-сосудистые хирургические вмешательства.**

Как было указано ранее, ишемия миокарда может быть следствием самой операции в большей степени, нежели симпатической гиперактивности и повышенной потребности миокарда в кислороде. При анализе объединенных результатов 4 исследований (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,25–1,05;  $p = 0,07$ ) не обнаружено четких доказательств влияния терапии БАБ на риск возникновения ишемии миокарда [1].

**Внесердечные хирургические вмешательства.** Проанализировав 14 исследований (с участием 978 пациентов), Н. Blessberger и соавт. сделали вывод, что назначение терапии БАБ приводит к снижению количества эпизодов периоперационной ишемии миокарда (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,34–0,77;  $p = 0,001$ ) [6].

Уменьшение количества случаев ишемии миокарда вследствие приема БАБ в периоперационный период согласуется с данными R.D. Stevens и соавт., а также S. Bangalore и соавт. В исследовании R.D. Stevens и соавт. были получены показатели ОШ для периоперационной и послеоперационной ишемии — 0,32 и 0,47 соответственно. Одним из ограничений этих результатов является то, что в большинстве исследований изучали интраоперационную ишемию, и поэтому ее выявление

было основано на мониторинге электрокардиографии, а не на клинических проявлениях [10, 12].

Антиишемические свойства БАБ хорошо известны и могут быть объяснены отрицательными инотропными и хронотропными эффектами, снижающими потребность миокарда в кислороде. Ишемические эпизоды могут спровоцировать желудочковые нарушения ритма, а уменьшение случаев ишемии может объяснить снижение частоты желудочковых аритмий, наблюдаемых у пациентов, принимающих БАБ в периоперационном периоде.

### Влияние терапии бета-адреноблокаторов на риск возникновения цереброваскулярных осложнений

#### Сердечно-сосудистые хирургические вмешательства.

Согласно данным L. D. Hillis и соавт., большое влияние на частоту цереброваскулярных осложнений при проведении операций на сердце оказывает техника хирургического вмешательства, которая может приводить к макро- и микроэмболизации при использовании

экстракорпорального искусственного кровообращения во время операции и манипуляциях с аортой [14].

В метаанализе S. Najibandeh и соавт. терапия БАБ не снижала риск развития инсульта у пациентов, перенесших операции на сосудах (ОШ 2,45; 95 % ДИ 0,89–6,75;  $p = 0,08$ ). Отсутствие влияния терапии БАБ на риск возникновения цереброваскулярных осложнений подтверждают результаты Н. Blessberger и соавт. [4].

**Внесердечные хирургические вмешательства.** Результаты 6 исследований (9460 участников) указывают на возможное увеличение риска развития периоперационных цереброваскулярных осложнений на фоне приема БАБ при внесердечных хирургических вмешательствах, однако выявленные различия были статистически недостоверны (ОР 1,65; 95 % ДИ 0,97–2,81) [6].

Напротив, в упомянутом ранее исследовании POISE наблюдалось увеличение числа инсультов в группе, принимающей БАБ. Этот эффект был объяснен более высокой частотой инсульта, вызванного гипотензией [5]. Более высокая частота инсульта у участников,

Обзор клинических рекомендаций по назначению бета-адреноблокаторов

Clinical guidelines to indicate beta-blockers

Рекомендации Guidelines recommendations	Класс рекомендаций Class	Уровень доказательности Level of evidence
<b>Всероссийское научное общество кардиологов, 2011</b> The Russian Society of Cardiology, 2011		
Прием БАБ, применявшихся ранее для лечения состояний, являющихся показаниями класса I по рекомендациям ВНОК, должен быть продолжен у пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам Intake of BB, previously used to treat conditions that are class I indications according to RSC recommendations, should be continued in patients undergoing surgery	I	C
Прием БАБ вероятно рекомендован пациентам, подвергающимся сосудистым хирургическим вмешательствам, которые относятся к высокому кардиальному риску в связи с наличием ИБС или ишемией миокарда, индуцированной в ходе предоперационного нагрузочного тестирования BB are probably recommended for patients undergoing vascular surgery, which are at high cardiac risk due to CHD or myocardial ischemia induced during preoperative stress testing	IIa	B
Обосновано назначение БАБ пациентам, которые подвергаются выполнению хирургического вмешательства промежуточного кардиального риска и у которых выявлена ИБС и/или наличие >1 клинического фактора риска BB indication is justified to patients, undergoing surgery of intermediate cardiovascular risk and having CHD and/or >1 clinical risk factor	IIa	B
Обосновано назначение БАБ пациентам, которые имеют >1 клинического фактора риска и подвергаются выполнению сосудистого хирургического вмешательства BB indication is justified to patients who have > 1 clinical risk factor and undergo vascular surgery	IIa	C
Целесообразность использования БАБ неясна у пациентов, подвергающихся сосудистым вмешательствам без клинических факторов риска и доказанной ИБС, которые в настоящее время не принимают БАБ BB use is unclear in patients undergoing vascular interventions without clinical risk factors and proven CHD who currently do not take BB	IIb	B
Рутинное назначение высоких доз БАБ без индивидуального подбора дозы нецелесообразно и может быть опасным для пациентов, которые подвергаются внесердечным хирургическим вмешательствам и не принимают в настоящее время БАБ Routine prescription of high doses of BB without individual dose selection is not useful and can be dangerous for patients, undergoing extracardiac surgery and do not currently taking BB	III	B



Окончание таблицы  
The end of table

Рекомендации Guidelines recommendations	Класс рекомендаций Class	Уровень доказательности Level of evidence
БАБ не должны назначаться пациентам, подвергающимся хирургическим вмешательствам и имеющим абсолютные противопоказания для приема БАБ BB should not be indicated to patients undergoing surgery and having absolute contraindications for BB	III	C
<b>Европейское общество кардиологов, 2014</b> European Society of Cardiology, 2014		
Рекомендуется продолжение лечения БАБ периоперационно у пациентов, получающих такое лечение до хирургического вмешательства Continued perioperative BB treatment is recommended in patients who had received it prior to surgery	I	B
Возможность назначения БАБ перед выполнением вмешательств высокого риска может быть рассмотрена у пациентов с $\geq 2$ клиническими факторами риска или классом ASA $\geq III$ Possible BB indication before high-risk interventions may be considered in patients with $\geq 2$ clinical risk factors or ASA $\geq III$	IIb	B
Возможность назначения БАБ перед выполнением вмешательств высокого риска может быть рассмотрена у пациентов с диагностированной ИБС либо ишемией миокарда Possible BB indication before high-risk interventions can be considered in patients with diagnosed CHD or myocardial ischemia	IIb	B
При назначении пероральных БАБ пациентам перед выполнением внесердечных хирургических вмешательств препаратами выбора являются атенолол или бисопролол When indicating BB orally before extracardiac surgery, the drugs of choice to be atenolol or bisoprolol	IIb	B
Периоперационное начало терапии БАБ с высоких доз без постепенной титрации дозы не рекомендовано Perioperative start of high-dose BB therapy without gradual dose titration is not recommended	III	B
Не рекомендуется назначение БАБ пациентам перед выполнением вмешательств низкого риска Indicating BB to patients before low-risk interventions is not recommended	III	B
<b>Американская кардиологическая ассоциация, 2014</b> American Heart Association, 2014		
Продолжить прием пациентам, получавшим постоянную терапию БАБ ранее Patients, who have received continuous BB therapy, should continue receiving it	I	B
Необходимость приема БАБ в послеоперационном периоде определяется клинической ситуацией Need for BB in the postoperative period is determined by the clinical situation	IIa	B
У пациентов со средним и высоким риском периоперационных осложнений может быть обосновано назначение БАБ In patients with an average and high risk of perioperative complications, BB indication can be justified	IIb	C
У пациентов с $\geq 3$ баллами по шкале RCRI может быть обосновано назначение БАБ In patients with RCRI score $\geq 3$ BB indication can be justified	IIb	B
Начало терапии БАБ в предоперационном периоде с целью снижения периоперационных рисков имеет неопределенные преимущества для пациентов, имеющих показания к долгосрочному приему БАБ, но не имеющих других факторов риска по шкале RCRI Start of BB therapy in the preoperative period to reduce perioperative risks has uncertain advantages for patients who have indications for long-term BB intake, but do not have other risk factors based on RCRI scale	IIb	B
Может быть обосновано заблаговременное начало периоперационной терапии БАБ с целью оценки ее безопасности и переносимости, предпочтительно более чем за 1 день до операции Early start of perioperative BB therapy can be justified to assess its safety and tolerability, preferably more than 1 day before surgery	IIb	B
Лечение БАБ не должно начинаться в день операции BB therapy should not start the same day as surgery	III	B

**Примечание.** БАБ – бета-адреноблокатор; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ASA – Американское общество анестезиологов; RCRI – Revised Cardiac Risk Index – шкала оценки кардиального риска.

**Note.** BB – beta-blocker; CHD – Coronary Heart Disease; ASA – American Society of Anesthesiologists; RCRI – Revised Cardiac Risk Index.

принимавших БАБ, перенесших внесердечные операции, была также подтверждена результатами метаанализа, проведенного S. Bourgi и соавт. (ОР 1,73; 95 % ДИ 1,00–2,99;  $p = 0,05$ ) [11].

#### **Влияние терапии бета-адреноблокаторами на риск возникновения желудочковых аритмий и экстрасистол**

**Сердечные хирургические вмешательства.** Согласно данным Н. Blessberger и соавт. терапия БАБ снижает риск развития послеоперационных желудочковых аритмий (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,24–0,58;  $p < 0,05$ ) у пациентов при проведении кардиохирургических операций [1].

**Внесердечные хирургические вмешательства.** Еще в 1983 г. в своем исследовании J. Herlitz и соавт. обнаружили, что применение метопролола снижает вероятность развития фибрилляции желудочков после ИМ на 65 %. В основе многих желудочковых аритмий в периоперационном периоде лежит повышенная симпатическая активация [15].

В 5 исследованиях с общим числом участников 476 человек изучалось возникновение желудочковых аритмий в условиях внесердечной хирургии. Было обнаружено, что частота желудочковых аритмий выше при внесердечных операциях, чем при кардиохирургических. Возможно, это было вызвано более широким определением «желудочковой тахикардии». При объединении данных Н. Blessberger и соавт. не обнаружили четких свидетельств влияния БАБ на частоту возникновения желудочковых нарушений ритма (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,35–1,47) [6]. Было проанализировано несколько возможных влияющих факторов: время начала лечения БАБ, способ их применения и степень риска хирургического вмешательства. Стратификация по этим параметрам выявила защитный статистически значимый эффект БАБ при внутривенном введении во время операции при вмешательствах низкого или среднего риска [1].

Обобщая эти данные, можно сказать, что защитный эффект БАБ для профилактики возникновения желудочковых аритмий неоднороден. Есть данные, указывающие на то, что у пациентов, перенесших операции высокого риска, наиболее эффективно также внутривенное введение препарата во время операции. Вероятно, терапия БАБ потенциально может предотвращать периоперационные желудочковые аритмии, такие как желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и экстрасистолия в определенных подгруппах пациентов.

#### **Влияние терапии бета-адреноблокаторами на риск возникновения наджелудочковых аритмий**

##### **Сердечно-сосудистые хирургические вмешательства.**

По данным F. Rader и соавт., у 30 % пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, развивается послеоперационная фибрилляция предсердий (ФП) [16]. В американских рекомендациях (The American College of Cardiology Foundation/American Heart

Association, 2011) по ведению пациентов при проведении аортокоронарного шунтирования терапия БАБ должна быть начата по крайней мере за 24 ч до операции, чтобы предотвратить послеоперационную ФП и ее последствия (класс рекомендации Ib) [14].

В метаанализе 27 исследований с участием 3840 пациентов, выполненном К. Arsenault и соавт. по профилактике послеоперационной ФП в кардиохирургии, БАБ снижали вероятность развития послеоперационной ФП на 61 % (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,28–0,52) [17]. В анализе Н. Blessberger и соавт. применение БАБ приводило к снижению риска развития наджелудочковых аритмий на 56 % (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,36–0,53;  $p < 0,0001$ ) [1].

**Внесердечные хирургические вмешательства.** В 9 исследованиях, включивших 9080 пациентов, изучалось влияние БАБ на частоту возникновения наджелудочковых аритмий при внесердечных операциях. Их анализ показал, что терапия БАБ значительно снижает частоту развития наджелудочковых аритмий (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,21–0,79) [6].

#### **Влияние терапии бета-адреноблокаторами на риск развития брадикардии**

При анализе исследований, посвященных риску возникновения брадикардии, обращает на себя внимание отсутствие ее единого определения в различных работах. Некоторые авторы классифицировали брадикардию как значение ЧСС  $< 60$  уд/мин, в то время как другие определяли эпизод брадикардии только в том случае, если ЧСС была  $< 40$  уд/мин или если брадикардия требовала лечения [1].

**Сердечные хирургические вмешательства.** В большинстве исследований не обнаружено четких доказательств влияния БАБ на эпизоды брадикардии в условиях операций на сердце. По данным Н. Blessberger и соавт., в исследованиях с общим числом участников 660 также не выявлено влияния терапии БАБ на риск возникновения брадикардии при проведении кардиохирургических операций (ОР 1,61; 95 % ДИ 0,97–2,66) [1].

**Внесердечные хирургические вмешательства.** При анализе 49 исследований, включавших 12 239 пациентов, терапия БАБ приводила к возникновению эпизодов брадикардии (ОР 2,49; 95 % ДИ 1,74–3,56), их вызывали все исследуемые препараты из группы БАБ, за исключением эсмолола (короткий период полувыведения и, следовательно, хорошая управляемость), атенолола и надолола (их получали немногие участники). Анализ подгрупп показал, что в исследованиях с более высоким процентом пациентов, страдающих ИБС, при проведении хирургического вмешательства высокого риска было зарегистрировано большее количество эпизодов брадикардии [6]. Кроме того, назначение БАБ до операции было связано с более высокой частотой ее развития.

S. Bangalore и соавт. в своем метаанализе также подчеркнули, что терапия БАБ приводит к возникновению эпизодов брадикардии (ОР 2,74; 95 % ДИ 2,29–3,29;  $p < 0,0001$ ). Однако в их исследовании оценивалась только «брадикардия, требующая лечения» [10].

### Влияние терапии бета-адреноблокаторами на риск развития гипотензии

**Сердечные хирургические вмешательства.** Снижение ЧСС и артериального давления является неотъемлемым свойством класса БАБ. В то же время при кардиохирургических вмешательствах наблюдается более жесткий контроль ЧСС и артериального давления по сравнению с внесердечными вмешательствами. С другой стороны, количество исследований, в которых проводили оценку данного показателя у пациентов с операциями на сердце, значительно уступает таковому при внесердечных хирургических вмешательствах (558 и 10 947 пациентов соответственно), при этом ОР развития гипотензии по данным систематического обзора составляет 1,54 (95 % ДИ 0,67–3,51) [1].

**Внесердечные хирургические вмешательства.** Как уже упоминалось ранее, в исследовании POISE гипотензия была самым сильным фактором риска, который вызывал инсульт и в конечном итоге увеличивал смертность у пациентов, принимающих БАБ [5]. Результаты  $\geq 3$  поздних метаанализов также свидетельствуют о риске развития гипотензии при применении БАБ: S. Bangalore и соавт. обнаружили увеличение эпизодов гипотензии на 62 % (ОР 1,62; 95 % ДИ 1,44–1,82;  $p < 0,0001$ ), S. Bouri и соавт. выявили увеличение частоты возникновения эпизодов гипотензии в группе, принимающей БАБ, на 51 % (ОР 1,51; 95 % ДИ 1,37–1,67;  $p < 0,00001$ ), систематический обзор H. Blessberger и соавт. (49 исследований, 12 304 пациента) также показал значимый риск развития гипотензии (ОР 1,40; 95 % ДИ 1,29–1,51;  $p < 0,05$ ) [6, 10, 11].

Таким образом, в исследованиях у пациентов, перенесших внесердечные вмешательства, имеются данные, свидетельствующие об увеличении летальности и частоты возникновения инсультов при применении БАБ. С учетом того, что у экспертов остаются вопросы к качеству приведенных доказательств, а также того, что в основном выводы основаны на результатах 1 исследования (POISE, 2008), необходимо дополнительное изучение данного вопроса. БАБ существенно уменьшают риск возникновения наджелудочковых аритмий и ИМ при выполнении внесердечных операций. Согласно мнению некоторых исследователей, эти преимущества потенциально уравниваются повышенным риском инсульта и летальности. Индивидуальный риск инсульта, гипотензии и брадикардии должен быть сопоставлен с потенциальной пользой (профилактика инфаркта миокарда и аритмий) для каждого пациента.

В последние несколько лет большое внимание уделяется изучению отдельных вопросов назначения те-

рапии БАБ в периоперационном периоде у пациентов с разными сопутствующими заболеваниями. Опыт назначения БАБ в периоперационном периоде пациентам, перенесшим ранее коронарную реваскуляризацию и без систолической дисфункции левого желудочка перед выполнением внесердечной операции, описан в исследовании J. Park и соавт. [18]. Группа пациентов, получавшая БАБ, достоверно не отличалась от группы контроля по частоте послеоперационных осложнений (летальных исходов, развитию ИМ, повторной реваскуляризации, инсульта) в течение года после оперативного вмешательства.

В исследовании M.J. Jaska и соавт. были затронуты возрастные особенности влияния терапии БАБ на частоту периоперационных осложнений [19]. Авторы проанализировали результаты исследования POISE. С возрастом влияние БАБ на частоту возникновения серьезных послеоперационных осложнений не менялось, при этом отмечено значимое снижение ЧСС в покое в ответ на прием БАБ у пациентов старше 85 лет по сравнению с пациентами в возрасте 45–54 лет.

Назначению терапии БАБ пациентам с сахарным диабетом перед проведением внесердечной операции посвящено исследование R.J. Chen и соавт. [20]. Пациенты были разделены на группы принимающих кардиоселективные БАБ и принимающих другие БАБ, а также в зависимости от времени начала терапии:  $>30$  дней до операции и  $<30$  дней до операции. Было отмечено снижение риска летальных исходов у пациентов, принимающих кардиоселективные БАБ с началом терапии свыше 30 дней до операции.

Оптимальным сроком возобновления приема БАБ у пациентов с ФП после выполнения внесердечного вмешательства было посвящено исследование A.K. Khanна и соавт. [21]. В группе пациентов, возобновившей терапию БАБ в конце 1-х суток после операции, отмечено снижение частоты возникновения послеоперационной ФП по сравнению с группой, возобновивших терапию позднее (4,9 % против 7,0 % соответственно;  $p = 0,026$ ).

### Заключение

Таким образом, решение вопроса о терапии БАБ в периоперационном периоде зависит от нескольких существенных факторов: это прежде всего длительность приема БАБ до плановой операции и возможность коррекции дозы препарата для снижения риска развития нежелательных побочных явлений в раннем послеоперационном периоде. Важнейшим вопросом является также тип хирургического вмешательства, ведь влияние терапии БАБ на риск развития разных осложнений отличается у пациентов при проведении кардиохирургических и внесердечных вмешательств. Весьма вероятно, что в некоторых случаях хирургические аспекты операции, а не БАБ, являются важными сопутствующими факторами, вызывающими ИМ и цереброваскулярные

события, а также гипотензию вследствие кровопотери при операциях на сердце. Наконец, как правомерно отмечает J. Fragata в своем комментарии к обзору Н. Blessberger и соавт., пациенты, имеющие показания к кардиохирургическому лечению, и пациенты, которым планируется вне-

сердечное вмешательство, могут существенно отличаться [22]. Так, гипотензивный эффект БАБ, приводящий в периоперационном периоде к повышенному риску инсульта и летальности, у пациентов при проведении внесердечных операций может быть более выражен.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Blessberger H., Kammler J., Domano-vits H. et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD004476. DOI: 10.1002/14651858.CD004476.pub3.
2. Самойленко В.В., Шевченко О.П., Бурцев В.И. Применение бета-адрено-блокаторов в периоперационном периоде: насколько убедительны доказательства? Рациональная фармако-терапия в кардиологии 2013;9(4):420–6. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-4-420-426. [Samoilenko V.V., Shevchenko O.P., Burtsev V.I. Use of beta-blockers in the perioperative period: how strong are the evidences? *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2013;9(4):420–6. (In Russ.)].
3. Щукин Ю.В., Суркова Е.А., Хохлунов С.М., Дупляков Д.В. Эффективность и безопасность тера-пии бета-адреноблокаторами в пери-операционном периоде внесердечных хирургических вмешательств — смена парадигмы? Российский кардиологи-ческий журнал 2014;9(9):11–5. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-9-11-15. [Shchukin Yu.V., Surkova E.A., Khokhlunov S.M., Duplyakov D.V. Efficacy and safety of beta-adrenoblocker treatment during postoperational period after extracardiac surgery — a paradigm shift? *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* = Russian Journal of Cardiology 2014;9(9):11–5. (In Russ.)].
4. Hajibandeh S., Hajibandeh S., Antoniou S.A. et al. Effect of beta-blockers on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017;118(1):11–21. DOI: 10.1093/bja/aew380.
5. Devereaux P.J., 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(9627):1839–47. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7.
6. Blessberger H., Lewis S.R., Pritchard M.W. et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;CD013438. DOI: 10.1002/14651858.CD013438.
7. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35(35):2383–431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282.
8. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D. et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(22):77–137. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
9. Kertai M.D., Cooter M., Pollard R.J. et al. Is Compliance with surgical care improvement project cardiac (SCIP-Card-2) measures for perioperative  $\beta$ -blockers associated with reduced incidence of mortality and cardiovascular-related critical quality indicators after noncardiac surgery? *Anesth Analg* 2018;126(6):1829–38. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002577.
10. Bangalore S., Messerli F.H. Beta-blockers as fourth-line therapy for hypertension: stay the course. *Int J Clin Pract* 2008;62(11):1643–6. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01916.x.
11. Bouri S., Shun-Shin M.J., Cole G.D. et al. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of  $\beta$ -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart* 2014;100(6):456–64. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304262.
12. Stevens R.D., Burri H., Tramer M.R. et al. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003;97(3):623–33. DOI: 10.1213/01.ane.0000074795.68061.16.
13. Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A. et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter study of perioperative ischemia research group. *N Engl J Med* 1996;335(23):1713–20. DOI: 10.1056/NEJM199612053352301.
14. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L. et al. Special articles: 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Anesth Analg* 2012;114(1):11–45. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182407c25.
15. Herlitz J., Elmfeldt D., Hjalmarson A. et al. Effect of metoprolol on indirect signs of the size and severity of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983;51(8):1282–8. DOI: 10.1016/0002-9149(83)90299-0.
16. Rader F., Costantini O., Jarrett C. et al. Quantitative electrocardiography for predicting postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Electrocardiol* 2011;44(6):761–7. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2010.12.005.
17. Arsenault K.A., Yusuf A.M., Crystal E. et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;31(1):CD003611. DOI: 10.1002/14651858.CD003611.pub3.
18. Park J., Kim J., Kwon J.H. et al. Association between perioperative  $\beta$ -blocker use and clinical outcome of non-cardiac surgery in coronary revascularized patients without severe ventricular dysfunction or heart failure. *PLoS One* 2018;13(8):0201311. DOI: 10.1371/journal.pone.0201311.
19. Jacka M.J., Guyatt G., Mizera R. et al. Age does not affect metoprolol's effect on perioperative outcomes (from the POISE database). *Anesth Analg* 2018;126(4):1150–7. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002804.
20. Chen R.J., Chu H., Tsai L.W. Impact of beta-blocker initiation timing on mortality risk in patients with diabetes mellitus undergoing noncardiac surgery: a nationwide population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 2017;6(1):e004392. DOI: 10.1161/JAHA.116.004392.
21. Khanna A.K., Naylor D.F.Jr., Naylor A.J. et al. Early resumption of  $\beta$  blockers is associated with decreased atrial fibrillation after noncardiothoracic and nonvascular surgery: a cohort analysis. *Anesthesiology* 2018;129(6):1101–10. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002457.
22. Fragata J. Beta-blockers: protective against perioperative stress, but not for all — as the evidence shows. *Rev Port Cardiol* 2019;38(10):695–6. DOI: 10.1016/j.repc.2019.12.003.



**ORCID авторов/ORCID of authors**

Д.П. Котова/D.P. Kotova: <https://orcid.org/0000-0003-1071-0877>

В.С. Шеменкова/V.S. Shemenkova: <https://orcid.org/0000-0001-6938-9665>

В.А. Демина/V.A. Demina: <https://orcid.org/0000-0002-3048-5542>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.