

ОЦЕНКА И СНИЖЕНИЕ РИСКА КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕКАРДИАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ: ЕСТЬ ЛИ НЕОБХОДИМОСТЬ ПЕРЕСМОТРА РЕКОМЕНДАЦИЙ?

А.Н. Сумин*

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН. 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Одной из актуальных проблем современной кардиологии остается оценка и коррекция риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях. Международные рекомендации последних лет по данному вопросу делали акцент на медикаментозную профилактику таких осложнений при сокращении дооперационного обследования и превентивной реваскуляризации миокарда. Причиной такой позиции экспертов был цикл исследований DECREASE, выполненных в Erasmus Medical Center (Нидерланды) под руководством профессора D. Poldermans. Однако летом этого года результаты данных исследований признаны не имеющими научной ценности из-за существенных нарушений, допущенных при их проведении. Это заставляет по-новому взглянуть на проблему периоперационной медицины, переосмыслить имеющиеся научные факты. В данном обзоре подробно рассмотрен вопрос об использовании бета-блокаторов при некардиальных операциях с учетом вновь открывшихся обстоятельств.

Ключевые слова: кардиальный риск, некардиальные операции, бета-адреноблокаторы
Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(5):570-576

The assessment and reduction of cardiac events risk in noncardiac operations: is there a need for review of recommendations?

A.N. Sumin*

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch. Sosnovy bul. 6, Kemerovo, 650002 Russia

One of the pressing problems of modern cardiology is the cardiac complications risk evaluation and correction in noncardiac surgery. Recent international guidelines on this issue have focused on the pharmacological prevention of complications while reducing the preoperative examination and preventive revascularization. The reason for this experts position has been a series of studies DECREASE, performed in the Erasmus Medical Center (The Netherlands) under the supervision of Professor D. Poldermans. However, this summer the results of these studies have found no scientific value because of the significant irregularities in their conduct. It makes to have a new look at the problem of perioperative medicine, to rethink the available scientific evidence. In this review we discussed in detail the use of beta-blockers in noncardiac surgery in view of new circumstances.

Key words: cardiac risk, noncardiac surgery, beta-blockers

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(5):570-576

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sumian@cardio.kem.ru

Введение

В июле этого года пресс-офис Европейского общества кардиологов (ЕОК) опубликовал специальное заявление, посвященное увольнению профессора D. Poldermans из Erasmus Medical Center в Нидерландах [1]. Почему по данному, казалось бы, локальному вопросу потребовалось специальное заявление ЕОК? И насколько эта новость может быть важна для кардиологов в Европе, да и в нашей стране? Думается, причин здесь несколько.

Во-первых, причина увольнения была нетривиальной, а именно «после академического расследования его методов исследования», итогам которого были посвящены два заседания Комиссии по расследованию научной честности Erasmus Medical Center [2,3]. Во-вторых, D. Poldermans был не только профессором в Нидерландах, но он также входил в состав комитета ЕОК по выработке практических рекомендаций. Мало того, он возглавлял рабочую группу экспертов по разработке рекомендаций по предоперационной оценке и коррекции риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях, принятых ЕОК в 2009 г [4]. Можно отметить, что перевод данных рекомендаций не только был опубликован на русском языке [5,6], но они так-

же легли в основу отечественных рекомендаций по данному вопросу [7]. В-третьих, причиной увольнения была проверка цикла исследований DECREASE [8], проведенных под руководством профессора D. Poldermans, результаты которых признаны не имеющими научной ценности из-за существенных нарушений, допущенных при их проведении. А ведь именно опубликованные данные этих исследований, длившихся более 10 лет, послужили предпосылкой для изменения многих взглядов на диагностическую и лечебную тактику перед некардиальными операциями с целью минимизации риска кардиальных осложнений.

Становится понятно, что ситуация явно неординарная. Прежде всего, неясно, какие из положений существующих рекомендаций по предоперационному ведению больных могут быть поставлены под сомнение вследствие вновь открывшихся обстоятельств. И на что ориентироваться кардиологам в практической деятельности?

Для ответа на данные вопросы постараемся более тщательно рассмотреть суть исследований из цикла DECREASE и претензии к профессору D. Poldermans по способу их проведения.

Анализ цикла исследований DECREASE

Первым большим исследованием, в котором удалось показать благоприятный эффект бета-адрено-

Сведения об авторе:

Сумин Алексей Николаевич – д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза НИИКПССЗ

блокаторов (БАБ) в снижении кардиальной смертности при некардиальных операциях, было DECREASE (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study) [9,10]. В это исследование была включена группа больных высокого риска с доказанной ИБС, которым проводили операции на сосудах (процедура высокого риска), и было показано, что назначение БАБ существенно снижает риск кардиальных смертей и инфаркта миокарда (ИМ) непосредственно после операции и при дальнейшем наблюдении. Первичная комбинированная конечная точка (кардиальная смерть+нефатальный ИМ) развилась у 3,4% пациентов в группе бисопролола и у 34% больных в группе стандартной терапии ($p<0,001$). При двухлетнем проспективном наблюдении длительное назначение бисопролола приводило к трехкратному снижению числа кардиальных смертей и ИМ (12% в группе бисопролола против 32% в группе стандартной терапии) [10].

Комитет по научной честности из Erasmus Medical Center данное исследование не рассматривал из-за срока давности (более 10 лет до момента рассмотрения) [2].

На момент проведения исследования DECREASE II в рекомендации ACC/АНА [11] была включена необходимость проведения неинвазивных тестов для выявления ишемической болезни сердца (ИБС) всем больным перед большими сосудистыми операциями. Однако данные тесты приводят к задержке проведения операции и несут некоторый, пусть и небольшой, риск. Результаты исследования DECREASE I поставили важный клинический вопрос: в условиях назначения БАБ всем ли больным необходимо проводить стресс-эхокардиографию (ЭХОКГ) перед операцией? Для ответа на этот вопрос было проведено исследование DECREASE II – исследование больных с промежуточным риском перед большими сосудистыми операциями [12]. В данное исследование было включено 1476 пациентов, которых оценивали по стандартной клинической шкале риска RCRI. Больным низкого риска (отсутствие факторов риска; 24%) были назначены БАБ, если они их не получали ранее, и проводилась оперативное лечение без дальнейшего тестирования. Больным высокого риска (три и более факторов риска; 23%) проводили дальнейшее кардиальное тестирование. Оставшиеся 770 больных были отнесены к промежуточному риску (один или два фактора риска) и были рандомизированы либо к проведению, либо к непроведению кардиальных тестов. Всем больным перед операцией были назначены БАБ. Если пациенты уже получали БАБ, то они продолжали получать назначенную терапию, а если больные не получали бета-адреноблокаторы, то терапия начиналась с бисопролола в дозе 2,5 мг один раз/сут на первом скрининговом визите. В дальнейшем дозу корректировали до достижения ЧСС в покое 60-65 уд/мин.

Больные промежуточного риска без проведения кардиальных тестов имели такую же частоту развития летального исхода или ИМ периоперационно, как и больные с проведением кардиального тестирования (1,8% против 2,3%; $p=0,62$). Больным группы предоперационного кардиального тестирования операцию выполняли в среднем на 3 нед позже (53 дня между скринингом и операцией против 34 дней в группе без тестирования; $p<0,001$). Это исследование позволило его авторам заключить, что от предоперационной стресс-ЭХОКГ у больных промежуточного риска можно безопасно отказаться, избегая задержки сосудистой операции, при условии назначения БАБ и достижения рекомендуемой ЧСС. Важен был тщательный контроль пульса, поскольку его плохой контроль предсказывал неблагоприятный исход в течение 30 дней после операции [12].

Комитет по научной честности из Erasmus Medical Center выявил следующие нарушения при проведении данного исследования: ненадлежащая процедура получения письменного информированного согласия больных, отклонения от протокола исследования, недостаточный объем исходной документации и ненадежные процедуры проведения исследования. Комитет рекомендовал довести эти выводы до сведения редакции журнала, в котором появилась статья об этом исследовании.

Такое уведомление может включать в себя комментарий, что социальная и клиническая значимость потенциального изъятия этой публикации теперь малы, особенно потому, что стресс-ЭХОКГ с добутамином практически исчезла из клинической практики как предсказатель периоперационных осложнений [2].

В исследовании DECREASE III было показано, что у больных высокого риска при больших сосудистых операциях флувастатин XL существенно снижает ишемию миокарда и риск развития комбинированной конечной точки (кардиоваскулярная смерть и ИМ). В этом исследовании также было показано, что флувастатин существенно снижает ишемию миокарда и частоту развития комбинированной конечной точки (кардиоваскулярная смерть и ИМ) у больных высокого риска при больших сосудистых операциях [13]. В исследование было включено 500 больных, ранее не получавших статины, рандомизированных либо в группу плацебо ($n=247$), либо в группу флувастатина в дозе 80 мг/сут ($n=253$) на фоне терапии БАБ (в 73% – бисопрололом). Наличие ишемии миокарда оценивалось с помощью постоянного мониторирования ЭКГ в течение первых 72 час после операции с дальнейшей оценкой тропонина Т и периодической записью ЭКГ до окончания наблюдения (30 дней). Через месяц после операции у 27 (10,9%) больных группы флувастатина выявлены признаки ишемии миокарда по сравнению с 47 (18,9%) больными в группе плацебо [относительный риск (ОР)

0,55; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,34-0,88; $p=0,013$. Для предотвращения ишемии миокарда у 1 пациента необходимо было пролечить флувастатином 12,5 больных. Сходным образом комбинированная конечная точка (кардиальная смерть+нефатальный ИМ) развилась у 12 (4,8%) больных группы флувастатина по сравнению с 25 (10,0%) в группе плацебо (ОР 0,47; 95% ДИ 0,24-0,94) [13].

Комитет по этике заключил, что, несмотря на отсутствие форм информированного согласия и первичных документов и на теоретическую возможность того, что исследование могло проходить не слепым методом, свидетельские показания дают Комитету основания полагать, что этот проект в значительной мере проводился в соответствии с протоколом. Выборочная проверка базы данных показала только несколько незначительных отклонений от протокола. Наконец, Комитет считает, что отзыв соответствующей публикации имел бы ограниченную социальную и клиническую значимость. Различные другие исследования показали положительный эффект приема статинов до операции, и такая терапия с тех пор стала стандартной практикой. В целом Комитет не видит причин, чтобы сообщать о своем решении в журнал, соавторам и спонсорам исследования [2].

В исследовании DECREASE IV [14] оценивали влияние бисопролола и флувастатина на 30-дневные кардиальные осложнения после плановых некардиальных операций у больных промежуточного риска. Больных относили к промежуточному риску при наличии у них одного или двух факторов риска согласно шкале RCRI [один балл при наличии каждого из следующих состояний: операция высокого риска, ИБС, сердечная недостаточность (СН), инсульт, сахарный диабет (СД), почечная недостаточность]. Больные не должны были получать ранее БАБ и статины, поэтому в скрининг были включены 45000 больных для того, чтобы рандомизировать финальную когорту из 1066 пациентов. Средний возраст больных был 64 года, 60% составляли мужчины. Примерно 5% больных имели стенокардию или ИМ в анамнезе и 11% – сахарный диабет. Это означало, что пациенты имели существенно меньший риск, чем в предыдущем исследовании (DECREASE I). До операции пациенты были рандомизированы в группы бисопролола, флувастатина, комбинации этих препаратов или контрольной терапии. Медиана начала медикаментозной терапии составила 34 дня до операции. Стартовая доза бисопролола была 2,5 мг в день с последующей титрацией до достижения ЧСС в пределах 50-70 уд/мин. Флувастатин назначали в фиксированной дозировке – 80 мг в день. Первичной комбинированной конечной точкой было развитие кардиальной смерти и ИМ в течение 30 дней после операции. Эта конечная точка развилась у 43 (4,0%) больных: 5 (1,9%) – в группе бисопролола, 11 (4,1%) – в группе флува-

статина, 6 (2,2%) – при комбинации этих препаратов и 21 (7,8%) – в контрольной группе. Благоприятное влияние бисопролола на первичную конечную точку было статистически значимым (ОР 0,34; 95% ДИ 0,17-0,67; $p=0,002$). Больные, получавшие флувастатин, имели меньшую частоту первичной конечной точки, чем в контроле (ОР 0,65; 95% ДИ 0,35-1,20), но статистическая значимость различия не была достигнута ($p=0,17$). Благоприятный эффект бисопролола не модифицировался флувастатином (значение p для гетерогенности 0,26) [14].

Заключение комиссии: Комитет считает, что проведение исследования во многих аспектах было небрежным и научно неверно. По мнению Комитета, на основе имеющейся информации невозможно поручиться за достоверность и обоснованность выводов, содержащихся в публикации. Поэтому Комитет рекомендует информировать журнал о своих выводах и заключениях в отношении этой публикации, и сообщить авторам об этом заранее [2,3].

Пилотное исследование DECREASE V [15] было задумано для проверки вопроса, улучшает ли коронарная реваскуляризация постоперационные результаты у больных высокого риска с множественными факторами риска и обширной стресс-индуцированной ишемией миокарда. В скрининг было включено 1880 больных перед плановыми большими сосудистыми операциями. Из них 343 были отнесены к высокому риску (три или более факторов риска), всем больным проведены стресс-тесты. Умеренная ишемия или ее отсутствие отмечены у 242 больных высокого риска. Оставшиеся больные – 101 человек, имевшие обширную стресс-индуцированную ишемию, были рандомизированы в группу реваскуляризации ($n=49$) или в группу без реваскуляризации ($n=52$). Все пациенты получали бисопролол с целью тщательного контроля ЧСС. Среди больных высокого риска и с обширной стресс-индуцированной ишемией миокарда предварительная реваскуляризация миокарда не улучшала 30-дневные результаты после некардиальной операции. Комбинированная конечная точка (смерть или ИМ) составила 33% в группе реваскуляризации и 27% в группе без реваскуляризации ($p=0,48$). Двухлетнее наблюдение также не выявило различий между группами. Более того, задержка сосудистой операции вследствие проведения реваскуляризации миокарда привела к смерти еще двух пациентов в период между реваскуляризацией и сосудистой операцией [15].

Комитет считает, что выводы доклада «Исследование возможных нарушений академической целостности» [2] в отношении исследования DECREASE II также применимы к исследованию DECREASE V, которое является продолжением исследования DECREASE II. На основе имеющейся информации Комитет считает, что так-

же не представляется возможным поручиться за достоверность и обоснованность выводов, содержащихся в публикациях по исследованию DECREASE V. Комитет рекомендует информировать журнал о выводах Комитета в отношении данных публикаций, и сообщить их авторам об этом заранее [3].

Что в итоге получилось? В трех из пяти исследований выявлены серьезные нарушения при проведении исследований, что служит основанием для отзыва публикаций из журналов. Еще в одном нарушении выявлены, но, поскольку клиническая значимость отзыва статьи из журнала признана небольшой, статья не отозвана. Только по одному исследованию (а именно по DECREASE I) нет решения Комитета, но не из-за того, что там обошлось без замечаний, а из-за того, что его не рассматривали из-за истечения срока давности. Теоретически нельзя исключить, что оно было проведено идеально и его выводам можно доверять, но, все-таки, более правильно не учитывать его данные для формирования подходов к периоперационному ведению пациентов.

Какие из положений последних рекомендаций ЕОК по профилактике кардиальных осложнений при некардиальных операциях основывались на данных цикла исследований DECREASE? Наверное, основными такими положениями являются следующие:

- дооперационное назначение БАБ больным промежуточного и высокого риска кардиальных осложнений;
- дооперационное назначение статинов больным промежуточного и высокого риска кардиальных осложнений;
- отказ от предоперационного кардиологического обследования у больных с низким и промежуточным клиническим риском кардиальных осложнений в пользу медикаментозной терапии;
- практически отказ от превентивной реваскуляризации миокарда в пользу медикаментозной терапии (за исключением небольшой группы с обширной ишемией миокарда по данным стресс-тестов, которым проведение реваскуляризации возможно, но с сомнительной эффективностью).

Только рекомендация по использованию статинов в дооперационный период не вызывает сомнений Комитета Erasmus Medical Center. Несмотря на это, в недавно опубликованном систематическом обзоре не удалось показать какого-либо влияния кратковременного курса статинов до и после некардиальной операции на число периоперационных осложнений и летальность [16]. Вопросы о месте неинвазивных стресс-тестов в предоперационном обследовании больных и о превентивной реваскуляризации подробно рассматривались в опубликованных обзорах [17, 18]. Проблема применения БАБ до операции, по-видимому, заслуживает отдельного рассмотрения.

Использование бета-адреноблокаторов для снижения летальных исходов при некардиальных операциях

Следует напомнить, что их назначение перед некардиальной операцией в настоящее время считается необходимым у трех категорий больных:

- при наличии ИБС или ишемии миокарда по данным предоперационных стресс-тестов (класс I);
- перед проведением операций высокого риска (класс I);
- перед проведением операций промежуточного риска (класс IIa).

После того, как результаты цикла исследований DECREASE были отозваны, либо поставлены под сомнение, возник закономерный вопрос – насколько обоснованы рекомендации по использованию БАБ перед некардиальными операциями? Этот вопрос не случаен, поскольку он возникал после проведения самого крупного исследования по данному вопросу – POISE, в котором применяли метапролол сукцинат медленного высвобождения [19]. Было показано, что, хотя метапролол снижал риск кардиальных событий (кардиальной смерти и нефатального ИМ), он повышал риск тяжелого инсульта и общей смертности. После данного исследования главным аргументом сторонников назначения БАБ перед некардиальными операциями были результаты серии исследований DECREASE, в которых среди всех 3889 больных не отмечено повышения частоты периоперационных инсультов [8, 20]. В группе больных с приемом БАБ частота инсультов в исследованиях DECREASE составила 0,5% по сравнению с 1,0% в исследовании POISE ($p=0,006$). Причина различий на тот момент виделась в дозировке БАБ и времени начала терапии до операции. В исследовании POISE дозировка метапролола сукцината была высокой и не титровалась: доза 100 мг давалась за 2-4 часа до операции, 100 мг – в течение 6 час после операции и 200 мг начинали давать ежедневно через 12 час после операции (в течение 30 дней). Таким образом, в день операции больные получали 400 мг препарата, что составляло максимально рекомендуемую терапевтическую дозировку метапролола сукцината. Напротив, в исследованиях DECREASE средняя доза бисопролола была 2,5 мг один раз в день, только 12,5% от максимальной рекомендуемой терапевтической дозы. Начало терапии БАБ также имело значение. В исследованиях DECREASE терапия низкими дозами бисопролола начиналась, по крайней мере, за 30 дней до операции, в то время как в POISE метапролол назначали за 2-4 часа до операции. Соответственно, был сделан вывод, что безопасный режим использования БАБ перед некардиальными операциями должен заключаться в назначении малых доз, и лечение не должно начинаться в день операции. Именно такой подход и закреплен в вышеупомянутых рекомендациях ЕОК [4].

Однако после вышеописанных событий с дискредитацией результатов цикла исследований DECREASE возникла необходимость провести переоценку имеющихся фактов по использованию БАБ перед некардиальными операциями. С этой целью проведен мета-анализ, результаты которого недавно стали доступны [21]. В анализ были включены опубликованные рандомизированные клинические исследования, в которых сравнивали терапию бета-блокаторами, начатую в предоперационном периоде, с плацебо у взрослых пациентов при некардиальной хирургии. Не включали исследования нерандомизированные, со сравнением БАБ с другими препаратами, с однократным применением БАБ в дооперационном периоде, и исследования, не содержащие данных о больных, не получавших терапию, но включенных в группу БАБ (intention-to-treat data). Из всего массива исследований по данной тематике критериям включения в мета-анализ соответствовали 11 исследований, но 2 из них относились к семейству DECREASE (DECREASE I и DECREASE IV) и были исключены из дальнейшего анализа. Всего в 9 исследованиях представлены данные о 10529 больных, при назначении БАБ зафиксированы 162 смерти у 5264 больных, в группе плацебо – 129 смертей у 5265 больных. Соответственно, БАБ вызывали статистически и клинически значимое повышение смертности на 27% (ОР 1,27; 95% ДИ 1,01%-1,60%; $p=0,04$). В отдельном мета-анализе двух исследований из семейства DECREASE отмечено статистически незначимое снижение смертности (ОР 0,42; 95% ДИ 0,15-1,23; $p=0,11$) с умеренной гетерогенностью между двумя исследованиями ($I^2=44\%$, $p=0,18$). Различия в результатах между корректно проведенными исследованиями и исследованиями DECREASE были статистически значимыми ($p=0,05$) [21].

Соответственно, если в мета-анализы включать недостоверные результаты исследований DECREASE [22,23], то можно прийти к заключению, что БАБ существенно не влияют на смертность, что позволяет фокусироваться на снижении числа нефатальных инфарктов миокарда как суррогатной конечной точки. Неудивительно, что назначение БАБ отнесено к рекомендациям I/IIa класса [4-7], несмотря на то, что в отдельных исследованиях они увеличивали смертность [19]. Можно ли отбрасывать результаты исследования DECREASE I, если это исследование не проверялось этическим комитетом Erasmus Medical Center? Формально его результаты не оспорены, но все проведенные этой же группой авторов последующие исследования признаны несостоятельными и недостоверными, что заставляет с большим скептицизмом относиться и к данной работе. Тем более, если вспомнить, что результаты [10] показывают снижение смертности в основной группе на порядок (то есть в 10 раз!) – много ли еще

найдется подобных работ, где зафиксирован такой разительный эффект лечения в основной группе?

Если еще раз обратиться к исследованию POISE, то, по мнению авторов мета-анализа [21], начальная дозировка БАБ (100 мг метопролола замедленного высвобождения за 2-4 часа до операции) действительно редко встречается в клинической практике, но мало отличается от обычной схемы назначения препарата (25 мг 3 раза в день). Исходя из этого, авторы делают выводы о недопустимости использования БАБ в предоперационной подготовке больных перед некардиальными операциями, утверждая, в частности, что «отказ от этой рекомендации ESC, следует ожидать, может предотвратить в Великобритании до 10000 ятрогенных смертей в год» [21]. Трудно с этим согласиться, ведь совсем недавно нас убеждали в том, что «в исследовании POISE дозировка метопролола сукцината была высокой и не титровалась: доза 100 мг давалась за 2-4 часа до операции, 100 мг – в течение 6 час после операции и 200 мг начинали давать ежедневно через 12 час после операции (в течение 30 дней). Таким образом, в день операции больные получали 400 мг препарата, что составляло максимально рекомендуемую терапевтическую дозировку метопролола сукцината» [8,20]. Что касается масштаба возможных ятрогений – в этом тоже можно сомневаться. Например, по данным австралийских исследователей эффективное периоперационное применение БАБ (с достижением ЧСС < 65 ударов в минуту, по крайней мере, в течение 80% периоперационного периода) было отмечено у 11,5% больных в когорте больных до опубликования результатов исследования POISE и у 6% среди пациентов, оперированных после опубликования этих результатов [24]. Если же отбросить как результаты исследований DECREASE, так и POISE, то имеющихся данных уже не хватает для формирования обоснованных клинических рекомендаций, с чем согласны и авторы проведенного мета-анализа [21]. Сложилась достаточно парадоксальная ситуация – БАБ широко используются в периоперационной медицине, в клинике и в продолжающихся научных исследованиях [25], но достаточной доказательной базы их применение в настоящее время не имеет.

Возникает еще один вопрос – можно ли было избежать ситуации с включением в рекомендации целого ряда положений без достаточных оснований? Действительно, со многими положениями рекомендаций в печати велась острая полемика, например, по превентивной реваскуляризации миокарда [18, 26-28], объему предоперационного обследования [17, 28]. Причиной полемики было то, что целый ряд опубликованных исследований противоречил положениям по периоперационному обследованию и лечению при некардиальных операциях, основанных на цикле ис-

следований DECREASE [29–34]. Много вопросов было и по дизайну этих исследований, и в полемическом за-доре даже раздавался призыв оценить этическую со-ставляющую некоторых из них, в частности, DECREASE V [28]. Можно также вспомнить проведенный еще в 2008 г. метаанализ 33 исследований, в котором уже указы-валось, что данных в поддержку использования БАБ при некардиальных операциях нет, а их благо-приятный эффект получен преимущественно в иссле-дованиях с высоким риском систематической ошибки [35]. Однако до настоящего времени рекомендации ЕОК и ВНОК (РКО) оставались неизменными. Теперь же кар-диологи просто поставлены перед необходимостью за-ново переосмыслить, казалось бы, уже устоявшиеся по-ложения в вопросе оценки риска и коррекции перио-перационных кардиальных осложнений при некарди-альных операциях.

Заключение

Признание недостоверными результатов исследо-ваний из цикла DECREASE поставило под сомнение це-лый ряд современных рекомендаций в оценке риска и коррекции периоперационных кардиальных ослож-нений при некардиальных операциях, во многом ос-нованных на этих исследованиях. Например, встают во-просы об обоснованности назначения бета-блокаторов в периоперационном периоде, объеме предопера-ционного обследования, необходимости превентивной реваскуляризации миокарда. Задача кардиологов – от-ветить на эти вопросы, заново переосмыслив имею-щийся в настоящее время фактический материал в этой области.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсут-ствии потенциального конфликта интересов, требую-щего раскрытия в данной статье.

Литература

- European Society of Cardiology. Dismissal of Professor Don Poldermans from the Erasmus Medical Center (NL). Available at: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/pr-11/Pages/Dismissal-Don-Poldermans.aspx> (accessed 10 Jul 2013).
- Erasmus Medical Centre. Investigation into possible violation of scientific integrity (2011). Available at: http://www.erasmusmc.nl/5663/135857/3664573/3397899/report_summary_investigation_integrity (accessed 10 Jul 2013).
- Erasmus Medical Centre. Report on the 2012 follow-up investigation of possible breaches of academic integrity (2012). Available at: <http://cardiobrief.files.wordpress.com/2012/10/integrityreport-2012-10-english-translation.pdf> (accessed 10 Jul 2013).
- Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009; 30: 2769–812.
- Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). Part I. *Rational Pharmacother Card* 2010; 6(3): 391–412. Russian (Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска перед операциями и ведению пациентов при некардиальных операциях /Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) при поддержке Европейского общества анестезиологов (ESA). Часть I. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(3): 391–412).
- Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). Part II. *Rational Pharmacother Card* 2010; 6(4): 578–598. Russian (Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска перед операциями и ведению пациентов при некардиальных операциях /Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) при поддержке Европейского общества анестезиологов (ESA). Часть II. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(4): 578–598).
- Prediction and prevention of cardiac events extracardiac surgery. National recommendations. Expert Committee VNOK. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 6 (Suppl.3): 1–28. Russian. (Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации. Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2011; 6 (приложение 3): 1–28).
- Poldermans D, Schouten O, Bax JJ, Winkel TA. Reducing cardiac risk in non-cardiac surgery: evidence from the DECREASE studies. *Eur Heart J Suppl* 2009; 11 (Suppl A): A9–A14
- 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(24): 1789–94.
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery. *Eur Heart J* 2001; 22: 1353–1358.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiac evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2007; 50: e159–e241.
- Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, et al. Should major vascular surgery be delayed because of pre-operative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 964–969.
- Poldermans D, Schouten O, Benner R, et al. Fluvastatin XL use is associated with improved cardiac outcome after major vascular surgery. Results from a randomized placebo controlled trial: DECREASE III. *Circulation* 2008; 118: S792. Abstract 2886.
- Schouten O, Poldermans D, Visser L, et al. Fluvastatin and bisoprolol for the reduction of perioperative cardiac mortality and morbidity in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery: rationale and design of the DECREASE-IV study. *Am Heart J* 2004; 148: 1047–52.
- Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al.; DECREASE Study Group. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1763–1769.
- Sanders RD, Nicholson A, Lewis SR, et al. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD009971.
- Sumin AN, Barbarash OL. Contradictions in the assessment of risk of cardiac complications noncardiac surgery: non-invasive stress tests. *Serdce* 2011; (4): 199–206. Russian. (Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Противоречия в оценке риска кардиологических осложнений при некардиальных операциях: неинвазивные стресс-тесты. *Сердце* 2011; (4): 199–206).
- Sumin A.N., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Preventive revascularization in noncardiac surgery of intermediate and high risk: the arguments for and against. *Cardiology and Cardiovascular Surgery* 2012; 2: 4–10. Russian. (Сумин А.Н., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Профилактическая реваскуляризация миокарда при некардиальных операциях промежуточного и высокого риска: аргументы за и против. *Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия* 2012; 2: 4–10).
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–1847.
- Lopatин Ю.М. Perioperative use of β -blockers and the risk of cardiovascular events: whether all issues have been resolved? *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8(6): 71–76. Russian (Лопатин Ю.М. Периоперационное применение β -адреноблокаторов и риск сердечно-сосудистых осложнений: все ли вопросы решены? *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2009; 8(6): 71–76).
- Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, et al. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of β -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart* 2013 Jul 31. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304262. [Epub ahead of print]
- Guay J, Andrew Ochroch E. Beta-Blocking Agents for Surgery: Influence on Mortality and Major Outcomes. A Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Jun 19. pii: S1053-0770(13)00017-7. doi: 10.1053/j.jvca.2013.01.009. [Epub ahead of print].
- Dai N, Xu D, Zhang J, et al. Different β -Blockers and Initiation Time in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Meta-analysis. *Am J Med Sci.* 2013 Apr 12. [Epub ahead of print].
- Leslie K, Myles PS, Halliwell R, et al. Beta-blocker management in high-risk patients presenting for non-cardiac surgery: before and after the POISE Trial. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40(2): 319–27.
- Barbarash OL, Repnikova RV, Shoforus TV, Golofaeva OI. Effect of beta-blockers on blood pressure, perioperative complications and length of hospital stay in patients with intermediate risk of cardiovascular complications in elective cholecystectomy: an open comparative study. *Rational Pharmacother Card* 2010; 6(5): 667–672. Russian. (Барбараш О.Л., Репникова Р.В., Шофоруш Т.В., Голофаева

- ва 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 исследование. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(5): 667-672).
26. Landesberg G, Mosseri M, PRO: Preoperative Coronary Revascularization in High-Risk Patients Undergoing Vascular Surgery. *Anesth Analg* 2008; 106(3): 759-763
27. Landesberg G, Mosseri M. Prophylactic Pre-Operative Coronary Revascularization. Is the Phoenix Awakening? *JACC* 2009; 54(11): 997-998.
28. Barbarash LS, Sumin AN, Barbarash OL, Ivanov SV. Evaluation and correction of perioperative risk of cardiovascular complications in noncardiac surgery. *Kardiologiya* 2012; (5): 77-87. Russian. (Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Барбараш О.Л., Иванов С.В. Оценка и коррекция периоперационного риска сердечно-сосудистых осложнений при некардиальных операциях. *Кардиология* 2012; (5): 77-87).
29. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, et al. Systematic Strategy of Prophylactic Coronary Angiography Improves Long-Term Outcome After Major Vascular Surgery in Medium- to High-Risk Patients. A Prospective, Randomized Study. *JACC* 2009; 54: 989-996
30. Illuminati G, Ricco J-B, Greco C, et al. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39(2): 139-145.
31. Chernjavskij AM, Karpenko AA, Rahmetov NR, et al. Selection and stages of surgical intervention in patients with infrarenal abdominal aortic aneurysm with concomitant coronary lesions and brachiocephalic. *Angiology and Vascular Surgery* 2011; 17(3): 111-119. Russian (Чернявский А.М., Карпенко А.А., Рахметов Н.Р. и др. Выбор и этапность хирургического вмешательства у больных с инфраренальной аневризмой брюшной аорты при сочетанном поражении коронарного русла и брахиоцефальных артерий. *Ангиология и Сосудистая Хирургия* 2011; 17(3): 111-119).
32. Sumin AN, Korok EV, Panfilov SD, et al. Myocardial revascularization in patients with coronary heart disease before the abdominal aorta surgery. *Kardiologiya* 2013; (4): 62-67. Russian (Сумин А.Н., Корок Е.В., Панфилов С.Д., и др. Реваскуляризация миокарда у больных ишемической болезнью сердца перед операциями на брюшной аорте. *Кардиология* 2013; (4): 62-67).
33. Wijeysondera DN, Beattie WS, Austin PC, et al. Non-invasive cardiac stress testing before elective major non-cardiac surgery: population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: b5526.
34. Frolovicheva IS, Mozzhuhina NV, Chomahidze PSh, et al. Assessment of risk of cardiovascular complications in non-cardiac interventions: the main recommendations and clinical observations. *Cardiology and Cardiovascular Surgery* 2013; 3: 94-100. Russian. (Фроловичева И.С., Мозжухина Н.В., Чомахидзе П.Ш. и др. Оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений при некардиологических вмешательствах: основные рекомендации и клинические наблюдения. *Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия* 2013; 3: 94-100).
35. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, et al. Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 372(9654): 1962-76.

Поступила: 09.09.2013

Принята в печать: 11.10.2013