

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Периоперационное повреждение миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановых хирургических вмешательствах на артериях нижних конечностей

Кудаев Ю. А. *, Воробьева А. В., Лоховинина Н. Л., Абесадзе И. Т., Алуغيшвили М. З., Титенков И. В., Чернявский М. А., Панов А. В.

Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценить распространенность ишемического повреждения миокарда и кардиопротективный эффект никорандила по динамике высокочувствительного сердечного тропонина (вч-сТн) у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) при плановых хирургических вмешательствах на артериях нижних конечностей, а также выявить предикторы неблагоприятных кардиальных событий.

Материал и методы. В исследование включены 70 пациентов со стабильной ИБС, госпитализированных для планового аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования (БПШ). Все больные после рандомизации были разделены на две группы: группа контроля — 35 пациентов и основная группа — 35 пациентов, которым дополнительно к базовой лекарственной терапии за 2 часа до операции назначали никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в разовой дозе 20 мг. В послеоперационном периоде оценивали частоту развития повреждения миокарда по динамике повышения вч-сТн. Полученные первичные данные подвергались математической обработке с применением пакета программ R-Studio на языке R.

Результаты. Исходно больные обеих групп были сопоставимы по клиническим характеристикам, проводимой лекарственной терапии и продолжительности сосудистой операции. В основной группе пациентов, получающих никорандил, отмечено статистически значимое снижение частоты периоперационного повреждения миокарда. В контрольной группе в 5 случаях уровень вч-сТн через 24 часа после хирургического вмешательства превысил пороговые значения, что свидетельствовало о повреждении миокарда в раннем послеоперационном периоде, в группе никорандила динамика повышения отсутствовала (14% vs. 0%, $p=0,027$). В результате проведенного регрессионного анализа выявлен предиктор периоперационного повреждения миокарда — фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50%. Наличие ФВ ЛЖ <50% увеличивает риск повреждения миокарда в раннем послеоперационном периоде в 7,36 раз ($p=0,04$) по результатам однофакторного и в 9,15 раз ($p=0,048$) по результатам многофакторного регрессионного анализа.

Заключение. Периоперационное повреждение миокарда — частое осложнение у пациентов с ИБС при реваскуляризации нижних конечностей. Применение никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) перед плановыми сосудистыми реконструкциями способствует снижению частоты ишемического повреждения миокарда в раннем послеоперационном периоде и не сопровождается нежелательными явлениями, что определяет целесообразность использования данного фармакологического подхода для улучшения клинических исходов хирургического лечения заболеваний артерий нижних конечностей у больных стабильными формами ИБС. Предиктором повреждения миокарда, определяемого по динамике уровня вч-сТн, является ФВ ЛЖ <50%.

Ключевые слова: никорандил, ишемическая болезнь сердца, периоперационное повреждение миокарда, реваскуляризация нижних конечностей.



Для цитирования: Кудаев Ю. А., Воробьева А. В., Лоховинина Н. Л., Абесадзе И. Т., Алуغيшвили М. З., Титенков И. В., Чернявский М. А., Панов А. В. Периоперационное повреждение миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановых хирургических вмешательствах на артериях нижних конечностей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(5):444-451. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2937. EDN YHERCJ

Perioperative myocardial injury in patients with coronary artery disease during elective lower limb surgery

Kudaev Yu. A. *, Vorobyova A. V., Lohovininina N. L., Abesadze I. T., Alugishvili M. Z., Titenkov I. V., Chernyavsky M. A., Panov A. V.
Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

Aim. To assess the prevalence of ischemic myocardial injury and the cardioprotective effect of nicorandil by assessing high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) in patients with stable coronary artery disease (CAD) during elective lower limb surgery, as well as to identify predictors of adverse cardiac events.

Material and methods. The study included 70 patients with stable coronary artery disease hospitalized for elective autogenous femoropopliteal bypass (FPB) surgery. After randomization, all patients were divided into two following groups: control group — 35 patients; main group — 35 patients, who, in addition to standard therapy, were prescribed nicorandil (Cordinic, PIQ-PHARMA) in a single dose of 20 mg 2 hours before surgery. In the postoperative period, the incidence of myocardial injury was assessed by hs-cTn increase. The obtained primary data were subjected to mathematical processing using the R-Studio software package (R language).

Results. At baseline, patients in both groups were comparable in clinical characteristics, therapy, and duration of vascular surgery. In the main group of patients receiving nicorandil, a significant decrease in the incidence of perioperative myocardial injury was noted. In 5 patients of the control group, hs-cTn level 24 hours after surgery exceeded the threshold value, which indicated myocardial injury in the early postoperative period. In the nicorandil group, there was no hs-cTn increase (14% vs 0%, $p=0,027$). Regression analysis identified a predictor of perioperative myocardial injury — left ventricular ejection fraction (LVEF) <50%. LVEF <50% increases the risk of myocardial injury in the early postoperative period by 7.36 times ($p=0,04$) and 9.15 times ($p=0,048$) according to univariate and multivariate regression analysis, respectively.

Conclusion. Perioperative myocardial injury is a common complication in patients with CAD undergoing lower extremity revascularization. The use of nicorandil (Cordinic, PIQ-PHARMA) before elective revascularization surgery helps reduce the incidence of ischemic myocardial injury in the early postoperative period and is not

accompanied by adverse reactions, which rationales this approach to improve the clinical outcomes of lower extremity revascularization in patients with stable CAD. A predictor of myocardial injury, determined by hs-cTn, is a LVEF <50%.

Keywords: nicorandil, coronary artery disease, perioperative myocardial injury, lower extremity revascularization.

For citation: Kudaev Yu. A., Vorobyova A. V., Lokhovina N. L., Abesadze I. T., Alugishvili M. Z., Titenkov I. V., Chernyavsky M. A., Panov A. V. Perioperative myocardial injury in patients with coronary artery disease during elective lower limb surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):444-451. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2937. EDN YHERCJ

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kudaev51@mail.ru

Received/Поступила: 20.07.2023

Review received/Рецензия получена: 02.08.2023

Accepted/Принята в печать: 10.10.2023

Введение

Периоперационное повреждение миокарда — ишемическое повреждение кардиомиоцитов во время или в течение 30 дней после внесердечного хирургического вмешательства, которое может привести к некрозу миокарда [1]. Повреждение миокарда определяется исключительно как наличие по меньшей мере одного значения сердечного тропонина выше верхнего референтного предела (99-го перцентиля) в послеоперационном периоде при отсутствии критериев инфаркта миокарда (ИМ) [2].

Проведенные исследования продемонстрировали прогностическую значимость периоперационного повреждения миокарда [2, 3]. В исследовании VISION, включавшем 21842 пациента в возрасте старше 45 лет после внекардиальных операций, послеоперационное повышение высокочувствительного сердечного тропонина (вч-сТн) без клинико-инструментальных признаков ишемии миокарда было значимо связано с 30-дневной летальностью, уровень которой составил 1,2%, а также увеличивало риск развития застойной сердечной недостаточности (СН), жизнеугрожающих нарушений ритма и ИМ [2]. Прогностическая значимость и отсутствие рутинного скрининга маркеров повреждения миокарда в реальной клинической практике определяют актуальность данной проблемы.

Отмечено, что высокая распространенность факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) и ишемической болезни сердца (ИБС) среди пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК) способствует повышению риска периоперационных кардиальных событий [4, 5]. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) при внесердечных операциях продлевают госпитализацию, увеличивают медицинские расходы системы здравоохранения и служат главной причиной летальности [6]. В качестве основных стратегий снижения риска осложнений при сосудистых вмешательствах у больных ИБС рассматривают превентивную реваскуляризацию миокарда или оптимизацию медикаментозной терапии.

Убедительные данные, основанные на крупных рандомизированных исследованиях, в пользу профилактической коронарной реваскуляризации в настоящее время не представлены [7]. Лекарственная терапия остается основным инструментом кардиопротекции перед внесердечными вмешательствами. Несмотря на целый ряд исследований, посвященных оптимальному медикаментозному лечению больных с кардиальной патологией перед внесердечными операциями, единое мнение экспертов определено только в отношении положительного влияния бета-адреноблокаторов (ББ) и статинов [7, 8]. В сложившейся ситуации возрастает необходимость поиска новых способов фармакологической профилактики периоперационных кардиальных событий.

Перспективы изучения кардиопротективного эффекта никорандила у пациентов с ИБС перед реваскуляризацией нижних конечностей обусловлены антиангинальными свойствами препарата, которые обеспечиваются сочетанием нитратоподобного эффекта нитратной группы и влиянием на состояние калиевых каналов, благодаря остатку амида никотиновой кислоты. Воспроизведение нитратоподобного эффекта осуществляется за счет роста концентрации циклического гуанилмонофосфата и повышения выработки эндотелий-зависимого фактора релаксации [9]. Активация АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий, в свою очередь, приводит к воспроизведению эффекта ишемического preconditionирования [10].

Метаанализ, включавший 1864 пациента, продемонстрировал, что использование препарата при плановом чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) способствует улучшению систолической функции левого желудочка и снижению частоты сердечно-сосудистых событий (ССС) [11]. Другой метаанализ 24 исследований с участием 2965 больных с ИМ показал, что назначение никорандила при ЧКВ улучшает перфузию миокарда, снижает частоту кардиальных осложнений и послеоперационную летальность [12]. Использование пероральной формы препарата до и в течение месяца после ЧКВ снижает

риск ССС в отдаленном послеоперационном периоде [13]. При анализе 18 рандомизированных исследований с участием 2055 пациентов с ИМ отмечено, что применение никорандила перед первичным ЧКВ улучшает коронарный кровоток и препятствует развитию реперфузионного синдрома после вмешательства, а также снижает риск развития СН или повторной госпитализации [14]. Назначение препарата в дополнение к медикаментозной терапии ИБС первой линии в предоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ) способствует оптимизации показателей качества жизни и течения раннего послеоперационного периода [15]. Отмечено, что назначение препарата в пероральной форме в дозе 20 мг за 2 часа до планируемого коронарного вмешательства обеспечивает его максимальную эффективность [16].

Цель исследования — оценка частоты ишемического повреждения миокарда и кардиопротективного эффекта никорандила при плановом аутовенозном бедренно-подколенном шунтировании (БПШ) у больных стабильной ИБС по динамике вч-сТн, а также анализ факторов риска неблагоприятных кардиальных событий.

Материал и методы

В открытое проспективное рандомизированное исследование включались пациенты со стабильной ИБС, госпитализированные в клинику сосудистой хирургии ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" для плановой реваскуляризации нижних конечностей. В результате скрининга отобраны 70 больных (56 мужчин, 14 женщин) с показаниями к аутовенозному БПШ. Медиана возраста больных — 66 лет (61; 69).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Минздрава России. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Критериями исключения были: острый ИМ, хроническая СН III-IV функционального класса (ФК), брадикардия (частота сердечных сокращений менее 50 ударов в минуту), систолическое артериальное давление (САД) ниже 100 мм рт.ст., атриовентрикулярная блокада II и III степени, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение предшествующих 6 месяцев, тяжелая почечная недостаточность, уровень гемоглобина менее 100 г/л, прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5.

Все больные ИБС, которым планировалось плановое БПШ, методом простой рандомизации были разделены на две группы: основная группа — с назначением пероральной формы никорандила, группа контроля — стандартной лекарственной терапии. В основной группе (n=35) в дополнение к базовой

медикаментозной терапии, получаемой пациентами, назначался никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в разовой дозе 20 мг за 2 часа до операции. В контрольной группе больных (n=35) никорандил в предоперационном периоде не использовался.

Перед рандомизацией осуществлялся сбор анамнеза, в ходе которого уточнялись история развития основного и сопутствующих заболеваний, принимаемая медикаментозная терапия, проводилось физикальное, лабораторное и инструментальное обследование. Подтверждением наличия стабильной ИБС считали симптомы стенокардии, перенесенный ИМ, ЧКВ и КШ в анамнезе. Оценка ФК стенокардии осуществлялась на основании классификации Канадского сердечно-сосудистого общества. Лабораторные исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением креатинина, скорости клубочковой фильтрации (расчет по формуле CKD-EPI), общего билирубина, печеночных трансаминаз, липидного спектра, N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP) и вч-сТн. Клинический и биохимический анализы крови выполнялись на автоматическом анализаторе с применением реактивов и контрольных материалов фирмы Roche (Швейцария). Определение вч-сТн I выполнялось на анализаторе Architect i2000 с использованием тест-системы Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I (Abbott Laboratories, США). Верхняя граница нормы вч-сТн составляла 0,034 нг/мл. Инструментальные исследования включали электрокардиографию (ЭКГ) (электрокардиограф GE Medical Systems MAC 120 ST, США), эхокардиографию (ЭхоКГ) с оценкой ФВ ЛЖ методом Симпсона (аппарат General Electric Vivid 7, США).

Всем больным под общей анестезией выполнено аутовенозное БПШ по стандартной методике с формированием дистального анастомоза между аутовеной и подколенной артерией, проксимального анастомоза между аутовеной и общей бедренной артерией. Послойный шов ран в местах артериального доступа выполняли после пуска кровотока и определения отчетливой пульсации зоны реконструкции.

Через 24 часа после операции осуществляли контроль уровня вч-сТн, ЭКГ и ЭхоКГ. Периоперационным повреждением миокарда, согласно четвертому универсальному определению ИМ, считалось повышение уровня вч-сТн в динамике, превышающее 99-й перцентиль верхней границы нормы, при отсутствии болевого синдрома в грудной клетке, ишемических изменений на ЭКГ и новых зон нарушения локальной сократимости по данным ЭхоКГ.

Продолжительность наблюдения за результатами предоперационного применения никорандила составила от 6 до 18 дней госпитального периода.

Полученные первичные данные подвергались математической обработке с применением пакета программ RStudio (версия 2022.02.0 Build 443 — ©

Таблица 1. Клиническая характеристика и периоперационные параметры пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Группа никорандила, (n=35)	Группа контроля, (n=35)	p
Мужчины, n (%)	30 (85,7)	26 (74,3)	0,371
Женщины, n (%)	5 (14,3)	9 (25,7)	
Возраст, лет	67 (60; 70)	65 (61,5; 68,5)	0,676
Индекс массы тела, кг/м ²	26,3 (24,35; 29,07)	26,6 (25,05; 31,65)	0,327
Курение, n (%)	29 (83)	27 (77)	0,766
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (91)	30 (86)	0,710
ФК стенокардии, n (%)	II – 22 (62,9) III – 4 (11,4)	II – 21 (60) III – 2 (5,7)	0,579
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	9 (26)	12 (34)	0,603
ЧКВ в анамнезе, n (%)	8 (23)	12 (34)	0,428
КШ в анамнезе, n (%)	4 (11)	7 (20)	0,513
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (17)	9 (26)	0,561
ХБП, n (%)	9 (26)	6 (17)	0,561
Сахарный диабет, n (%)	9 (26)	11 (31)	0,792
ОНМК в анамнезе, n (%)	7 (20)	10 (29)	0,578
ФВ ЛЖ, %	60 (56; 64)	55 (50,5; 60,5)	0,19
ФВ ЛЖ <50%, n (%)	6 (17)	8 (23)	0,766
Гемоглобин, г/л	136 (122; 145,05)	127,7 (118,7; 144,8)	0,496
Креатинин, мкмоль/л	86 (75; 102,5)	84 (73; 97,5)	0,347
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	81 (61,5; 89,5)	71 (63,5; 87,5)	0,733
ОХС, ммоль/л	4,35 (3,81; 5,16)	4,5 (3,34; 5,11)	0,557
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,43 (2,03; 3,16)	2,4 (1,77; 2,95)	0,474
NT-proBnP, пг/мл	208 (83; 419)	117 (90; 457)	0,796
Время операции, мин	190 (180; 200)	190 (180; 195)	0,896
Количество койко-дней, сут	8 (7; 9,5)	9 (7,5; 11)	0,103
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное ФК – функциональный класс, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование, ХБП – хроническая болезнь почек, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид pro-B-типа			

2009-2022 RStudio, Inc., USA) на языке R (версии 4.1.3). Проверка нормальности распределения показателей оценивалась критерием Шапиро-Уилка. Для сравнения непрерывных показателей между группами использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Сравнение показателей до и после операции проводилось с помощью критерия Вилкоксона. Непрерывные показатели описывались в виде медиана (Me) (первый квартиль; третий квартиль) (Q1; Q3). Бинарные показатели количества событий описывались как количество событий и частоты с построением 95% доверительного интервала (ДИ) по формуле Вилсона. Бинарные и категориальные показатели в группах сравнивались точным двусторонним критерием Фишера. Коррекция ошибки множественного сравнения проводилась методом Бенджамини-Хохберга. Выявление предикторов негативных событий проводилось построением одно- и многофакторных моделей логистической регрессии. Перед построением многофакторных моделей исключались коррелируемые ковариаты. Согласованность многофакторных моделей проверялась тестом Хосмера-Лемешова. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне

значимости $p = 0.05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0.05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 56 мужчин и 14 женщин. Медиана возраста больных основной группы составила 67 лет (60; 70), группы контроля – 65 лет (61,5; 68,5). Основными факторами ССР были курение и артериальная гипертензия (АГ): их частота в группе никорандила составила 83% и 91%, в группе контроля – 77% и 86% соответственно. Распространенность избыточного веса или ожирения в основной группе – 71%, в контрольной – 74%. Заболеваемость сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП) в группе никорандила составила по 26%, в группе контроля – 31% и 17% соответственно. ОНМК перенесли 17 (24,3%) человек: 7 (20%) – в основной и 10 (29%) – в контрольной. У 14 (20%) больных ранее выполнялись операции на каротидных артериях, у 7 (20%) – в основной группе и у 7 (20%) – в контрольной. Дислипидемией страдали 18 (51%) боль-

Таблица 2. Медикаментозная терапия пациентов основной и контрольной групп в предоперационном периоде

Препараты	Группа никорандила (n=35)	Группа контроля (n=35)	p
ББ, %	89 (74; 95)	89 (74; 95)	>0,999
БМКК, %	37 (23; 54)	46 (30; 62)	0,628
иАПФ, %	43 (28; 59)	66 (49; 79)	0,092
БРА, %	49 (33; 64)	29 (16; 45)	0,140
Диуретики, %	26 (14; 42)	34 (21; 51)	0,603
Статины, %	100 (90; 100)	94 (81; 98)	0,493
АСК, %	97 (85; 99)	89 (74; 95)	0,356
Клопидогрел, %	43 (28; 59)	37 (23; 54)	0,808
ПОАК, %	20 (10; 36)	14 (6; 29)	0,752

Данные представлены в виде % (95% ДИ)

ББ — бета-адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, АСК — ацетилсалициловая кислота, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты

ных основной группы и 15 (43%) — контрольной. На догоспитальном этапе целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (менее 1,4 ммоль/л) был достигнут в 6 (8,6%) случаях, из них 2 (6%) в группе никорандила и 4 (11%) в группе контроля. Мультифокальный атеросклероз с вовлечением трех сосудистых бассейнов (коронарные, каротидные и артерии нижних конечностей) верифицирован у 51% пациентов основной группы и у 40% группы контроля. Таким образом, у всех больных, включенных в исследование, выявлялись множественные факторы ССР и коморбидные состояния.

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по клиническим характеристикам и периоперационным параметрам (табл. 1).

При поступлении в группе никорандила у 62,9% пациентов наблюдалась стенокардия II ФК и у 11,4% — III ФК, в контрольной группе 60% и 5,7% соответственно. Фибрилляцией предсердий (ФП) страдали 6 (17%) больных группы никорандила и 9 (26%) — группы контроля. ИМ перенесли 9 (26%) пациентов основной группы и 12 (34%) — контрольной. В группе никорандила у 8 (23%) больных проведено ЧКВ и 4 (11%) — КШ; в контрольной группе у 12 (34%) и 7 (20%) пациентов соответственно. При этом выполнение реваскуляризации миокарда не было обусловлено фактом предстоящей сосудистой операции.

Обе группы пациентов были сопоставимы и по характеру медикаментозной терапии, проводимой до операции (табл. 2).

При приеме никорандила в основной группе в дозе 20 мг за 2 часа до операции не зарегистрировано случаев развития побочных эффектов действия препарата и не зафиксировано эпизодов выраженной гипотензии (САД <100 мм рт.ст.). Всем пациентам по стандартной методике выполнили аутовенозное БПШ. Длительность операции в среднем составила 190 мин в обеих группах. Летальных исходов, случаев ИМ и ОНМК в обеих группах наблюдения не

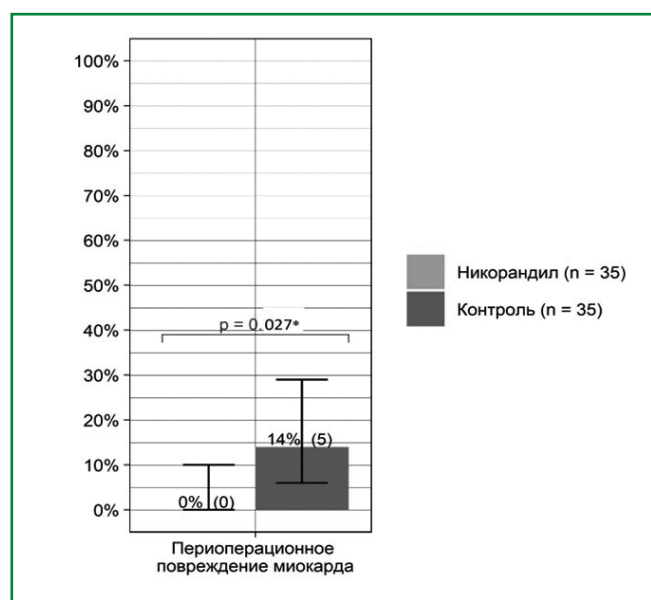


Рисунок 1. Частота периоперационного повреждения миокарда при бедренно-подколенном шунтировании в основной и контрольной группах

зарегистрировано. Выявлено статистически значимое межгрупповое различие при анализе случаев повреждения миокарда (рис. 1).

В контрольной группе в 5 случаях уровень вч-сТн через 24 часа после операции превысил пороговые значения, что свидетельствовало о повреждении миокарда в раннем послеоперационном периоде, в группе никорандила динамика повышения вч-сТн отсутствовала (14% vs. 0%, $p=0,027$) (рис. 2).

В результате регрессионного анализа среди всех показателей выявлен предиктор периоперационного повреждения миокарда — ФВ ЛЖ <50%. Наличие ФВ ЛЖ <50% увеличивает риск повреждения миокарда в 7,36 раз ($p=0,04$) по данным однофакторного анализа (табл. 3).

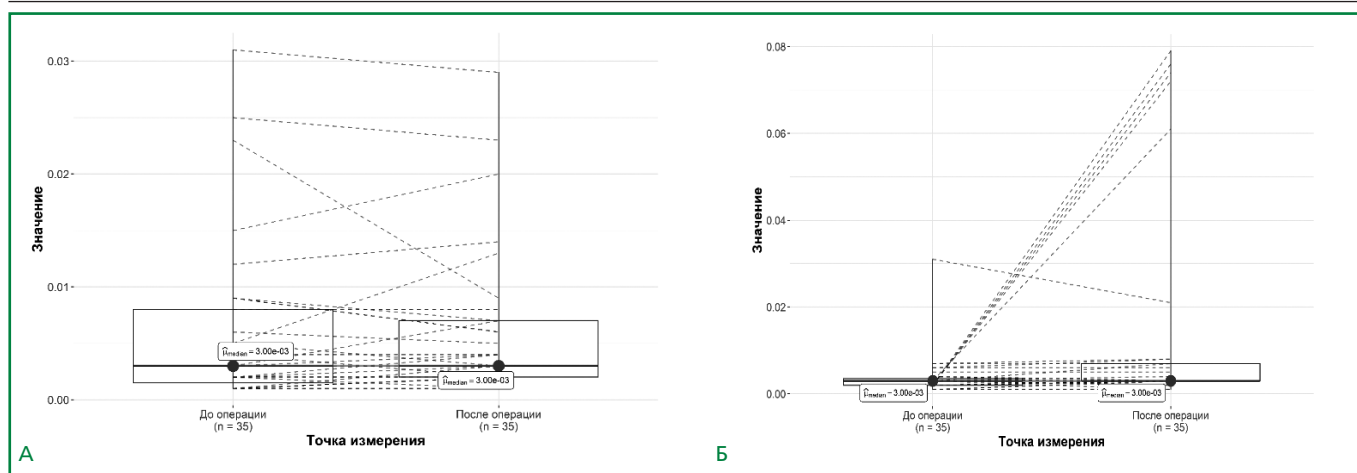


Рисунок 2. Динамика уровня вч-сТн через 24 часа после реваскуляризации нижних конечностей у больных основной (А) и контрольной (Б) групп

Таблица 3. Факторы риска периоперационного повреждения миокарда у пациентов с ИБС при реваскуляризации нижних конечностей

Фактор	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ (95% ДИ)	р-критерий	ОШ (95% ДИ)	р-критерий
ФВ ЛЖ <50%	7,36 (1,1; 61,18)	0,040	9,15 (1,06; 107,6)	0,048
ХСН	0,13 (0,01; 0,93)	0,073	0,09 (0; 0,82)	0,059
ОНМК в анамнезе	5,46 (0,83; 44,68)	0,077	6,42 (0,75; 73,08)	0,094

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

Многофакторный регрессионный анализ показал, что ФВ ЛЖ <50% увеличивает риск повреждения миокарда в 9,15 раз ($p=0,048$).

Обсуждение

Учитывая высокий риск ССО и неуклонный рост количества операций на периферических артериях в Российской Федерации за счет создания сети сосудистых центров, изучение проблемы своевременной диагностики кардиальных событий и их профилактики представляется крайне актуальной задачей и подчеркивает важность проведения пилотных исследований с целью ее решения.

На сегодняшний день пристальное внимание уделяют периоперационному повреждению миокарда, которое протекает без типичных клинических симптомов ишемии и ассоциировано с повышенной летальностью как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах [2, 17]. Стоит отметить, что повреждение миокарда чаще выявляется у лиц с верифицированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [18]. По данным проспективного когортного одноцентрового исследования BASEL-PMI повреждение миокарда диагностировалось у 15% пациентов с ИБС, перенесших внесердечную операцию [19]. В проведенном исследовании в группе

контроля уровень вч-сТн превысил пороговые значения в раннем послеоперационном периоде в 14% случаев, что сопоставимо с современными представлениями о распространенности повреждения миокарда. С целью диагностики повреждения миокарда эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют пациентам старше 65 лет или с установленным ССЗ определять уровень вч-сТн до и через 24 часа после внесердечного хирургического вмешательства высокого риска, к которым относят и артериальные реконструкции [7]. Активное внедрение в повседневную клиническую практику контроля концентрации вч-сТн при внекардиальных операциях повышает осведомленность о частоте ССО и своевременно проводить необходимые лечебные мероприятия.

Снижению частоты кардиальных событий при сосудистых операциях способствуют модификация образа жизни и контроль факторов ССР, проведение рациональной фармакотерапии, реваскуляризация миокарда, которая должна выполняться согласно существующим рекомендациям, а не только с превентивной целью [8]. Фармакологическая профилактика повреждения миокарда при реваскуляризации нижних конечностей у пациентов с ИБС в настоящее время заключается в использовании ББ, статинов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и антитромботических препаратов. Однако в услови-

ях высокой распространенности периоперационного повреждения миокарда среди пациентов с мультифокальным атеросклерозом и ограниченного выбора лекарственных препаратов для предупреждения кардиальных событий возрастает актуальность разработки инновационных медикаментозных подходов к профилактике ССО.

Идея изучения возможности фармакологической защиты миокарда пероральной формой никорандила у больных ИБС при БПШ основывалась на анализе ранее опубликованных данных о кардиопротективном эффекте препарата при стабильной ИБС [20, 21], плановых и экстренных коронарных вмешательствах [11, 14]. При этом клинические исследования никорандила в отношении профилактики ССО у пациентов с ИБС при сосудистых операциях на сегодняшний день отсутствуют, что позволяет говорить о проведенном исследовании как о пилотном, которое открывает новый взгляд на возможности применения препарата в клинической практике. По данным проведенного нами исследования назначение препарата в дозе 20 мг за 2 часа до реваскуляризации нижних конечностей у пациентов с ИБС позволило статистически значимо снизить частоту случаев повреждения миокарда в основной группе (0% vs. 14%, $p=0,027$), что подтверждает наши предположения о его положительном влиянии на клинические исходы сосудистых операций, сопряженных с высоким риском ухудшения коронарного кровотока. При этом прием никорандила у пациентов, включенных в исследование, не сопровождался нежелательными явлениями и значимой артериальной гипотензией. Отмечается, что наиболее часто регистрируемыми побочными эффектами никорандила являются головная боль, которая становится причиной отмены препарата в 5% случаев, а также ортостатическая гипотензия, обусловленная высокими начальными дозами (40 мг) [22].

Проведенный регрессионный анализ позволил установить, что независимый предиктор развития повреждения миокарда – ФВ ЛЖ <50%. Согласно существующим представлениям, низкая ФВ ЛЖ является пограничным предиктором послеоперационных ССО [7]. Таким образом, выявление систолической дисфункции ЛЖ определяет необходимость интенсификации мероприятий по предупреждению кардиальных событий у данной группы пациентов.

Полученные в ходе пилотного исследования данные об эффективности никорандила в профилактике повреждения миокарда у пациентов с ИБС при реваскуляризации нижних конечностей определяют целесообразность дальнейшего изучения влияния препарата

на риск развития кардиальных осложнений в многоцентровых проспективных исследованиях, с возможностью включения больных ИБС перед хирургическими вмешательствами на аорте и каротидных артериях.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают широкую распространенность периоперационного повреждения миокарда и эффективность применения никорандила при хирургических вмешательствах, связанных с гипоксией миокарда, что подчеркивает необходимость определения уровня вч-сТн в периоперационном периоде в динамике и определяет целесообразность применения данного фармакологического подхода для улучшения клинических исходов хирургического лечения ЗАНК у пациентов с ИБС.

Ограничения исследования

Данное исследование является одноцентровым с коротким периодом наблюдения, поэтому необходимо подтверждение результатов в многоцентровых исследованиях.

Заключение

Использование никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) у больных со стабильной ИБС в дозе 20 мг за 2 ч до планового БПШ приводит к снижению частоты периоперационного повреждения миокарда, определяемого по динамике уровня вч-сТн и не сопровождается нежелательными клиническими проявлениями. Предиктор повреждения миокарда в раннем послеоперационном периоде – ФВ ЛЖ <50%. Результаты исследования определяют перспективы прогнозирования кардиальных осложнений, оптимизации лечебно-диагностических процессов и лечения пациентов с ИБС, госпитализированных для реваскуляризации нижних конечностей.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова. Публикация статьи поддержана компанией ПИК-ФАРМА, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Funding. The study was performed with the support of the Almazov National Medical Research Center. The publication of the article is supported by the PIK-PHARMA company, but it did not affect own opinion of the authors.

References/Литература

1. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after non-cardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120(3):564-578. DOI:10.1097/ALN.000000000000113.
2. Devereaux PJ, Biccari BM, Sigamani A, et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Med Assoc*. 2017;317(16):1642-1651. DOI:10.1001/jama.2017.4360.
3. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeburger D, et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation*. 2018;137(12):1221-1232. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017;39(9):763-816. DOI:10.1093/eurheartj/ehx095.
5. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery. *Heart*. 2018;104(14):1180-1186. DOI:10.1136/heartjnl-2017-312391.
6. Semel ME, Lipsitz SR, Funk LM, et al. Rates and patterns of death after surgery in the United States, 1996 and 2006. *Surgery*. 2012;151(2):171-182. DOI:10.1016/j.surg.2011.07.021.
7. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3826-3924. DOI:10.1093/eurheartj/ehac270.
8. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/ AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology. 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. Goldschmidt M, Landzberg BR, Frishman WH. Nicorandil: a potassium channel opening drug for treatment of ischemic heart disease. *Clin J Pharmacol*. 1996;36(7):559-572. DOI:10.1002/j.1552-4604.1996.tb04219.x.
10. Lenz M, Kaun C, Krychtiuk KA, et al. Effects of Nicorandil on Inflammation, Apoptosis and Atherosclerotic Plaque Progression. *Biomedicines*. 2021;9(2):120. DOI:10.3390/biomedicines9020120.
11. Zhao XT, Zhang CF, Liu QJ. Meta-analysis of Nicorandil effectiveness on myocardial protection after percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):144. DOI:10.1186/s12872-019-1071-x.
12. Zhou J, Xu J, Cheng A, et al. Effect of nicorandil treatment adjunctive to percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2020;48(11):1-21. DOI:10.1177/0300060520967856.
13. Soboleva GN, Gostishchev RV, Rogozha AN, et al. The Effect of Pharmacological Preconditioning with Nicorandil before Elective Coronary Stenting on the Long-Term Prognosis of Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(2):191-198 (In Russ.) [Соболева Г.Н., Гостищев Р.В., Рогоза А.Н., и др. Влияние фармакологического preconditionирования никорандилом перед плановым чрескожным коронарным вмешательством на отдаленный прогноз больных стабильной ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(2):191-198]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-05.
14. Xu L, Wang L, Li K, et al. Nicorandil prior to primary percutaneous coronary intervention improves clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1389-1400. DOI:10.2147/DDDT.S195918.
15. Argunova YuA, Shaleva VA, Fedorova NV, Barbarash OL. Preoperative management in coronary artery bypass surgery. The role of effective therapy. *Russ Jour of Card and Cardiovasc Surg*. 2021;14(3):139-145 (In Russ.) [Аргунова Ю.А., Шалева В.А., Федорова Н.В., Барбараш О.Л. Подготовка пациента к коронарному шунтированию. Роль эффективной медикаментозной терапии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(3):139-145]. DOI:10.17116/kardio20211403139.
16. Yang J, Zhang J, Cui W, et al. Cardioprotective effects of single oral dose of nicorandil before selective percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(2):125-131. DOI:10.5152/akd.2014.5207.
17. Puelacher C, Gualandro DM, Glarner N, et al.; BASEL-PMI Investigators. Long-term outcomes of perioperative myocardial infarction/injury after non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2023;44(19):1690-1701. DOI:10.1093/eurheartj/ehac798.
18. Gueckel J, Puelacher C, Glarner N, et al. Patient- and procedure-related factors in the pathophysiology of perioperative myocardial infarction/injury. *Int J Cardiol*. 2022;353:15-21. DOI:10.1016/j.ijcard.2022.01.015.
19. Szargary L, Puelacher C, Lurati Buse G, et al.; BASEL-PMI Investigators. Incidence of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;10(5):550-558. DOI:10.1093/ehjacc/zuaa008.
20. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9314):1269-1275. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
21. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Initial Results of Long-Term Nicorandil Treatment Effect on the Probability of Cardiovascular Complications in Patients with Stable Coronary Artery Disease (Data of Observational NIKEA Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):335-342 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Первые результаты оценки влияния длительного применения никорандила на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца (данные наблюдательного исследования НИКЕА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(3):335-342]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-335-342.
22. Frampton J, Buckley MM, Fitton A. Nicorandil. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in angina pectoris. *Drugs*. 1992;44(4):625-655. DOI:10.2165/00003495-199244040-00008.

Сведения об Авторах/About the Authors

Кудаев Юрий Анатольевич [Yuriy A. Kudaev]

eLibrary SPIN 5777-8873, ORCID 0000-0002-2111-0765

Воробьева Анастасия Владимировна [Anastasia V. Vorobeva]

eLibrary SPIN 7740-5263, ORCID 0009-0003-9089-2208

Лоховинина Наталья Львовна [Natalya L. Lkhovinina]

eLibrary SPIN 3245-9718, ORCID 0000-0002-9579-061X

Абесадзе Инга Тенгизовна [Inga T. Abesadze]

eLibrary SPIN 6978-3167, ORCID 0000-0002-2322-327X

Алугишвили Марианна Захариевна [Marianna Z. Alugishvili]

eLibrary SPIN 1333-9129, ORCID 0000-0002-9397-655X

Титенков Игорь Викторович [Igor V. Titenkov]

eLibrary SPIN 5959-1551, ORCID 0000-0002-1771-1023

Чернявский Михаил Александрович [Mikhail A. Chernyavsky]

eLibrary SPIN 5009-7818, ORCID 0000-0003-1214-0150

Панов Алексей Владимирович [Aleksey V. Panov]

eLibrary SPIN 5103-6363, ORCID 0000-0003-3356-3873