Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия
2022, Т. 15, №3, с. 236–241
https://doi.org/10.17116/kardio202215031236

Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery
2022, vol. 15, No. 3, pp. 236–241
https://doi.org/10.17116/kardio202215031236

Возможности медикаментозной кардиопротекции при подготовке к коронарному шунтированию

© Ю.А. АРГУНОВА, О.Л. БАРБАРАШ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Резюме

Операции на открытом сердце продолжают быть актуальными и востребованными на современном этапе развития медицины. Хирургическому лечению чаще подвергается все более тяжелая когорта пациентов, в том числе старшей возрастной группы со значимым коморбидным фоном. В связи с этим продолжается поиск инструментов управления операционным риском и органопротекции в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Большинство механизмов защиты миокарда реализуется в интраоперационном периоде с помощью современных подходов к анестезии и кардиоплегии. Однако представляется рациональным запуск механизмов защиты кардиомиоцитов от предстоящего ишемически-реперфузионного повреждения уже на этапе подготовки пациента к операции. В обзоре раскрыты основные возможности базисной медикаментозной терапии пациентов в периоперационном периоде с позиции кардиопротекции, а также обозначены перспективы применения препаратов второй линии.

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, повреждение миокарда, преабилитация, кардиопротекция.*

Информация об авторах:
Аргунова Ю.А. — https://orcid.org/0000-0002-8079-5397
Барбараш О.Л. — https://orcid.org/0000-0002-4642-3610
Автор, ответственный за переписку: Аргунова Ю.А. — e-mail: argunova-u@mail.ru

Как цитировать:
Аргунова Ю.А., Барбараш О.Л. Возможности медикаментозной кардиопротекции при подготовке к коронарному шунтированию. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;15(3):236–241. https://doi.org/10.17116/kardio202215031236

Cardiac protective strategies in preoperative management prior to coronary artery bypass grafting

© YU.A. ARGUNOVA, O.L. BARBARASH

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Abstract

Open-heart surgery is still important in modern medicine. To date, high-risk patients and advanced age people often undergo surgery. In this regard, correction of surgical risk and organ protection in perioperative period of cardiac surgery are important issues. Most mechanisms of myocardial protection are intraoperatively implemented via modern approaches to anesthesia and cardioplegia. However, searching for mechanisms of preoperative cardiomyocyte protection from subsequent ischemia and reperfusion seems reasonable. This review is devoted to perioperative cardiac protective therapy and prospects for second-line drugs.

Keywords: *coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, myocardial injury, prehabilitation, cardiac protection.*

Information about the authors:
Argunova Yu.A. — https://orcid.org/0000-0002-8079-5397
Barbarash O.L. — https://orcid.org/0000-0002-4642-3610
Corresponding author: Argunova Yu.A. — e-mail: argunova-u@mail.ru

To cite this article:
Argunova YuA, Barbarash OL. Cardiac protective strategies in preoperative management prior to coronary artery bypass grafting. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir.* 2022;15(3):236–241. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/kardio202215031236

Введение

Одними из наиболее грозных осложнений, сопровождающих операции в условиях искусственного кровообращения (ИК), являются повреждение миокарда и интраоперационный инфаркт миокарда (ИМ), а также сердечная недостаточность. Эти осложнения приводят к увеличению сроков госпитализации, значительно ухудшают качество жизни и в конечном итоге нивелируют результаты хирургического лечения [1]. На современном этапе ситуация усугубляется тем, что хирургическим вмешательствам на сердце и сосудах подвергается все более тяжелая категория пациентов: растет число пациентов старшей возрастной группы с признаками синдрома старческой астении и значимой коморбидностью, а также пациентов, подвергаемых вмешательствам в остром периоде ИМ [2]. С позиции управления рисками вопросы медикаментозного сопровождения кардиохирургических вмешательств продолжают оставаться актуальными. Оптимальная медикаментозная терапия в периоперационном периоде во многом определяет исходы хирургического лечения, снижая риск осложнений и улучшая отдаленный прогноз [3].

Предоперационная кардиопротекция, препараты первой линии

С позиции кардиолога представляется целесообразной инициация механизмов органопротекции, начиная с этапа подготовки к оперативному вмешательству (преабилитации), важнейшим звеном которой является оптимизация базисной терапии ишемической болезни сердца (ИБС).

Следует отметить, что по-прежнему является нерешенной проблема приверженности медикаментозной терапии. Результаты ранее проведенных нами исследований демонстрируют, что лишь 32% пациентов принимают рекомендованную медикаментозную терапию в предоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ), из них бета-адреноблокаторы (БАБ) — 74%, статины — 54%, дезагреганты — 72% [4]. Сходные данные получены и зарубежными исследователями. Так, в работе E. Pedersen и соавт. [5] показано, что среди пациентов с ИБС гиполипидемическую терапию получали лишь 76% больных, антигипертензивную — 72%, аспирин — 66% больных. При этом важно отметить, что доля пациентов, достигавших целевых показателей терапии, была также крайне низка: 58% достигали целевых цифр артериального давления и всего 9% — целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности. В то же время доказано, что низкие показатели приверженности терапии ассоциируются с ростом риска осложнений и неблагоприятных исходов [5]. Основными инструментами медикаментозной кардиопротекции с доказанной эффективностью являются препараты первой линии терапии ИБС: ацетилсалициловая кислота (АСК), БАБ и статины, которые должны быть назначены всем пациентам перед реваскуляризацией миокарда [6].

На современном этапе прямая реваскуляризация миокарда проводится без отмены аспирина. Низкие дозы АСК рекомендованы к применению с классом рекомендаций I (уровень доказательности А) Американской коллегией кардиологов [7], Европейским обществом кардиологов [6] и Российским кардиологическим обществом [3]. Доказано снижение тридцатидневной смертности, риска ИМ и церебральных осложнений, повторных реваскуляризаций и почечной дисфункции, а также улучшение проходимости венозных шунтов без значимого увеличения риска значимых кровотечений [8]. По данным метаанализа 13 рандомизированных исследований, продемонстрировано преимущество аспирина в предоперационном периоде в отношении снижения риска периоперационного ИМ на 44% [9]. Обсуждаются сроки приема последней дозы АСК перед операцией. Исследование S.S. Aboul-Hassan и соавт. [10] продемонстрировало, что поздняя отмена аспирина (не ранее чем за 24 ч до КШ) ассоциировалась со снижением риска 30-дневной смертности на 75% и риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 57%. В то же время в группе пациентов с более ранней отменой аспирина (24—48 ч перед КШ) таких преимуществ не отмечали [10]. Согласно последним данным также показан нефропротективный эффект предоперационной аспиринотерапии. Так, у пациентов, получивших последнюю дозу аспирина в течение 24 ч перед вмешательством, риск острого повреждения почек после операции снижался на 36% по сравнению с пациентами, которым аспирин был отменен в более ранние сроки [11].

С позиции доказательной медицины назначение БАБ в предоперационном периоде КШ требует дифференцированного подхода [12]. С одной стороны, доказано, что использование БАБ при подготовке к операции снижает риск послеоперационной фибрилляции предсердий (ФП) на 44% у пациентов кардиохирургического профиля, а также госпитальную летальность [3, 13]. Особенно эффективна терапия у пациентов с недавно перенесенным ИМ. С другой стороны, по данным проведенного метаанализа, БАБ в предоперационном периоде не показали преимущества с позиции снижения летальности и частоты осложнений в раннем послеоперационном периоде [14]. Эти выводы подтверждаются еще одним исследованием — с участием 34 980 пациентов с изолированным КШ, также не показавшим снижения летальности и числа госпитальных осложнений на фоне предоперационной терапии бета-адреноблокаторами [15]. Оптимальные сроки приема БАБ перед операцией также обсуждаются. Имеются данные, опровергающие эффективность использования БАБ в пределах 24 ч перед вмешательством с позиции профилактики послеоперационного дебюта ФП и снижения смертности [16]. Что касается терапии в послеоперационном периоде КШ, по данным J. Park и соавт. [17] применение БАБ ассоциируется со снижением риска смерти от всех причин на 63% по крайней мере в течение года. Таким образом, на текущий момент клинические рекомендации диктуют необходимость назначения препаратов данной группы в предоперационном периоде КШ при отсутствии противопоказаний с целью снижения частоты послеоперационной ФП (класс I, уровень доказательности В) и ишемии миокарда (класс IIа, уровень доказательности В), а также у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) более 30% с целью снижения риска госпитальной летальности (класс IIа, уровень доказательности В). Терапия должна быть продолжена у пациентов, ранее принимавших БАБ, однако инициация терапии в предоперационном периоде должна выполняться с осторожностью под контролем параметров гемодинамики. Эффективность предоперационной терапии БАБ у пациентов с ФВ ЛЖ менее 30% без недавнего ИМ остается неясной [3, 7, 12].

Позиция статинов в плане подготовки к хирургической реваскуляризации миокарда также остается дискута-

бельной. Согласно национальным рекомендациям, высокоинтенсивная терапия статинами показана всем пациентам перед КШ, в том числе ранее не принимавшим препараты данной группы (класс I, уровень доказательности A). С позиции кардиопротекции имеются доказательства того, что терапия статинами улучшает перфузию миокарда в области шунтов за счет оптимизации эндотелизации зоны анастомоза [3]. Так, в работе O.J. Liakopoulos и соавт. [18] показано двукратное снижение госпитальной летальности и частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, принимавших статины, которым выполняли КШ в рамках острого коронарного синдрома. Кардиопротективный эффект также находит подтверждение в исследовании A. Kaushik и соавт. [19], продемонстрировавшем преимущество назначения статинов перед протезированием клапана сердца в отношении динамики маркеров повреждения миокарда. В частности, механизм защитного действия розувастатина в отношении ишемического и реперфузионного повреждения миокарда был ранее показан на экспериментальной модели [20]. С другой стороны, по данным Z. Zheng и соавт. [21], терапия статинами в периоперационном периоде не влияет на риск послеоперационной ФП и повреждения миокарда в противоположность ранее полученным данным, продемонстрировавшим снижение частоты ФП на 46% и сроков пребывания пациента в стационаре [22]. Есть данные и о том, что первичное назначение статинов за несколько дней до кардиохирургического вмешательства не дает положительного влияния на прогноз и, более того, усугубляет риск повреждения почек [23]. Так, результаты исследования A. Putzu и соавт. [24] свидетельствуют о том, что периоперационная терапия статинами, инициированная за несколько дней до операции, увеличивает риск острого повреждения почек в послеоперационном периоде. В то же время у пациентов после КШ на работающем сердце не показано ухудшения функции почек на фоне терапии статинами перед операцией [25]. Таким образом, несмотря на имеющиеся противоречия, в настоящее время недостаточно оснований для отказа от назначения статинов в предоперационном периоде кардиохирургических вмешательств, однако все большее число исследователей говорят о необходимости проведения масштабных рандомизированных исследований для уточнения этого вопроса [26].

Противоречива также и позиция ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) / антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) в этом ряду. Являясь безусловно показанными пациентам с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью, препараты этой группы могут приводить к гипоперфузии миокарда за счет их гемодинамических эффектов. Тем не менее, по данным L. Seese и соавт. [27], продемонстрировано сокращение длительности искусственной вентиляции легких и снижение риска 30-дневной смертности на 41%. Имеются свидетельства кардиопротективного эффекта иАПФ, оцененного по динамике концентрации сердечного тропонина в послеоперационном периоде [28]. В отношении риска послеоперационной ФП одни исследователи указывают на его снижение на фоне предоперационной терапии иАПФ/АРА, другие — на возрастание, ряд работ не выявили влияния терапии на риск ФП [29]. В итоге рекомендации Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца (2011) сводятся к тому, что безопасность предоперационной терапии иАПФ/АРА неясна (класс IIb, уровень доказательности B). Однако если пациент получал препараты этих групп до операции, то в послеоперационном периоде терапия должна быть возобновлена при стабилизации состояния больного (класс I, уровень доказательности B). У ранее нелеченых пациентов с гипертензией, сахарным диабетом, сниженной ФВ ЛЖ, хронической болезнью почек при стабильной гемодинамике терапия должна быть инициирована после вмешательства и продолжена неопределенно долго (класс I, уровень доказательности A). Чуть более низкий класс рекомендаций принят для послеоперационной терапии пациентов при отсутствии перечисленных факторов риска (класс IIa, уровень доказательности B) [7]. Европейские рекомендации диктуют необходимость отмены препаратов данной группы за сутки до вмешательства (класс I, уровень доказательности C) или перевода на короткодействующие аналоги пациентов с неконтролируемой гипертензией (класс IIa, уровень доказательности A) с последующей титрацией, начиная с малых доз, через 48 ч после операции у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (класс IIa, уровень доказательности C) [12]. Схожего мнения придерживаются и отечественные эксперты [3].

Возможности использования препаратов второй линии

Перспективными препаратами с позиции дооперационной кардиопротекции за счет реализации механизма фармакологического прекондиционирования могут рассматриваться препараты второй линии контроля стенокардии, в частности активаторы калиевых каналов. Никорандил — вазодилататор с двойным механизмом действия. С одной стороны, препарат активирует открытие АТФ-зависимых калиевых каналов, а с другой — выступает донатором оксида азота (NO), реализуя нитратоподобный эффект. В результате действия этих механизмов снижается поступление внутрь клетки кальция, закрываются зависимые от потенциала кальциевые каналы, а также уменьшается выход кальция через саркоплазматическую мембрану. На фоне снижения концентрации внутриклеточного кальция развивается вазодилатация, а также образуются активные формы кислорода в сублетальных концентрациях, которые, в свою очередь, в отсутствии ишемии миокарда имитируют эффект прекондиционирования [30, 31]. Имеются также результаты экспериментальных исследований, демонстрирующие эффект стабилизации атеросклеротической бляшки и уменьшения выраженности апоптоза на фоне использования никорандила [32].

Доказан кардиопротективный эффект никорандила у пациентов при выполнении чрескожной реваскуляризации миокарда. Так, по результатам исследования S. Wang и соавт. [33], прием никорандила в течение полугода пациентами с ИМ с подъемом сегмента ST, перенесшими первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), способствовал уменьшению размера зоны инфаркта, а также улучшал сократительную способность миокарда и переносимость физических нагрузок в послеоперационном периоде. Эти результаты подтверждаются данными Z.D. Wang и соавт. [34], где показан эффект внутривенного введения никорандила в периоперационном периоде ЧКВ на ограничение зоны повреждения миокарда. Имеются доказательства улучшения клинических исходов при ЧКВ за счет уменьшения выраженности феномена no-reflow [35]. Имеются также единичные публикации исследований, проведенных в когорте пациентов при

КШ. Данные N. Kimura и соавт. [36] демонстрируют купирование спазма коронарных артерий в интраоперационном периоде КШ на фоне внутрикоронарного введения никорандила. Однако работ, демонстрирующих эффект истинной периоперационной кардиопротекции при прямой реваскуляризации миокарда, нет. Это обусловливает перспективность данного направления дальнейших исследований.

Цитопротекторное действие препаратов, влияющих на энергетический метаболизм клеток, также может рассматриваться в качестве инструмента кардиопротекции. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2019), триметазидин является препаратом второй линии для контроля стенокардии (класс доказательности IIa, уровень B) [37]. Триметазидин реализует свое антиангинальное действие за счет переключения окисления жирных кислот на окисление глюкозы, предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ, обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия и сохранение клеточного гомеостаза. Триметазидин замедляет окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования длинноцепочечной 3-кетоацетил-КоА тиолазы, что приводит к повышению окисления глюкозы. Кроме того, имеются данные об эффектах триметазидина в отношении коррекции ишемически-реперфузионного повреждения за счет улучшения эндотелиальной функции и увеличения коронарного резерва [38, 39].

Пациенты, подвергшиеся ЧКВ, на фоне приема триметазидина демонстрируют более низкие концентрации сердечного тропонина в послеоперационном периоде. Имеют место снижение частоты ишемических изменений и более высокие значения ФВ ЛЖ, что в целом свидетельствует об уменьшении выраженности периоперационного повреждения миокарда [40]. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют в пользу назначения триметазидина в предоперационном периоде при выполнении прямой реваскуляризации миокарда у пациентов с сахарным диабетом с позиции кардиопротекции, оцененной по уровню тропонина I [41]. Реализация механизма фармакологического прекондиционирования миокарда была показана в раннем послеоперационном периоде КШ в виде оптимизации восстановления сердечной деятельности после ишемии, снижения частоты острой сердечной недостаточности, достоверно более высокой сократительной функции миокарда в постперфузионном периоде, а также более низкой активности кардиоспецифических ферментов [42]. Имеются данные об эффективности предоперационной терапии триметазидином в отношении показателей продольной деформации левого желудочка как маркера его субклинической дисфункции [43].

Широко изученным и используемым в кардиохирургической практике является кардиотонический препарат левосимендан, усиливающий сократительную способность миокарда за счет сенсибилизации сократительных белков к ионам кальция и улучшения коронарного кровотока путем открытия АТФ-зависимых K^+-каналов [44]. Доказано, что кардиопротективный эффект реализуется не только за счет прямого кардиотонического действия, но и посредством индукции эффекта прекондиционирования [45, 46], что дает эффективность в отношении снижения летальности, риска заместительной почечной терапии и снижения сердечного выброса у пациентов с сердечной недостаточностью [44]. Также доказано ограничение зоны повреждения миокарда на фоне введения левосимендана [46]. В исследовании LIDO продемонстрировано двукратное снижение 30-дневной смертности на фоне применения левосимендана по сравнению с добутамином у пациентов с сердечной недостаточностью [47]. В метаанализе W. Wang и соавт. [48] получено преимущество левосимендана при КШ в отношении снижения смертности в 2,3 раза, а также частоты послеоперационной ФП в 2 раза. При этом было отмечено двукратное повышение вероятности развития артериальной гипотензии. Данные результаты нашли подтверждение в работе S. Van Diepen и соавт. [49], которые показали снижение смертности в течение 90 сут в 3,8 раза и риска развития синдрома низкого сердечного выброса в 2 раза в послеоперационном периоде КШ на фоне терапии левосименданом. Следует, однако, отметить, что препарат не может назначаться рутинно и его применение ограничено когортой пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ.

Кардиопротективный эффект других медикаментозных агентов продолжает изучаться, однако полученные результаты противоречивы и не составляют необходимую доказательную базу, отсутствуют масштабные рандомизированные исследования. Изучается возможность использования агонистов аденозиновых рецепторов [50], модуляции митохондриального цитохрома P450 [51], ингибиторов киназы гликогенсинтазы-3B [52], милдроната [53], L-карнитина [54] и других.

Описанные инструменты фармакологического прекондиционирования и кардиопротекции могут быть использованы на этапе преабилитации и стационарном этапе ведения пациента при выполнении кардиохирургических вмешательств. Ряд препаратов, которыми располагают кардиологи, имеют безусловную доказательную базу, позволяющую быть уверенными в их эффективности. Тем не менее позиции многих препаратов в данном ряду по-прежнему обсуждаются, в том числе в зависимости от категории пациентов. В этой связи изучение дополнительных протективных эффектов имеющихся препаратов, а также поиск новых эффективных и безопасных медикаментозных инструментов кардиопротекции не теряет своей актуальности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(1):89-99. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.086
2. Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Кардиореабилитация при синдроме старческой астении. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020;9(4):71-79.

Argunova YuA, Pomeshkina SA, Barbarash OL. Cardiac rehabilitation and frailty (a literature review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4):71-79. (In Russ.). https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-4-71-79

3. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *CardioСоматика*. 2016;7(3-4):5-71. Bokeria LA, Aronov DM, et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016;7(3-4):5-71. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/CS45210
4. Аргунова Ю.А., Трубникова О.А., Каган Е.С., Барбараш О.Л. Связь предоперационной приверженности к терапии с риском развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиологический вестник*. 2017;12(2):54-59. Argunova YuA, Trubnikova OA, Kagan ES, Barbarash OL. Correlation of preoperative adherence to treatment and risk of early postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Kardiologicheskij vestnik*. 2017;12(2):54-59. (In Russ.).
5. Pedersen E, Garcia BH, Halvorsen KH, et al. Adherence to prescription guidelines and achievement of treatment goals among persons with coronary heart disease in Tromsø 7. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):44. https://doi.org/10.1186/s12872-021-01866-1
6. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2):87-165. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394
7. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;124:652-735. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823c074e
8. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical Trials Network. Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery. *N Engl J Med*. 2016;374(8):728-737. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507688
9. Hastings S, Myles P, McIlroy D. Aspirin and coronary artery surgery: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2015;115(3):376-385. https://doi.org/10.1093/bja/aev164
10. Aboul-Hassan SS, Stankowski T, Marczak J, et al. Timing strategy of preoperative aspirin and its impact on early outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting: A propensity score matching analysis. *J Surg Res*. 2020;246:251-259. https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.09.026
11. Aboul-Hassan SS, Marczak J, Stankowski T, et al. Association between preoperative aspirin and acute kidney injury following coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160(3):712-719. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.08.119
12. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):5-33. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx314
13. Kim SH, Jang MJ, Hwang HY. Perioperative beta-blocker for atrial fibrillation after cardiac surgery: A meta-analysis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(2):133-140. https://doi.org/10.1055/s-0040-1708472
14. Wang L, Wang H, Hou X. Short-term effects of preoperative beta-blocker use for isolated coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(2):620-629.e1. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.08.025
15. Kohsaka S, Miyata H, Motomura N, et al. Effects of preoperative β-blocker use on clinical outcomes after coronary artery bypass grafting: A report from the Japanese cardiovascular surgery database. *Anesthesiology*. 2016;124(1):45-55. https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000901
16. Filardo G, da Graca B, Sass DM, et al. Preoperative β-blockers as a coronary surgery quality metric: The lack of evidence of efficacy. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(4):1150-1158. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.07.056
17. Park J, Lee SH, Jeong DS, et al. Association between β-blockers and outcome of coronary artery bypass grafting: before and after 1 year. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(1):69-75. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.04.127
18. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, et al. North-Rhine-Westphalia Study Group. Statin therapy in patients undergoing coronary artery bypass grafting for acute coronary syndrome. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66(6):434-441. https://doi.org/10.1055/s-0037-1602257
19. Kaushik A, Kapoor A, Agarwal SK, et al. Effect of statin on perioperative myocardial injury in isolated valve surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2020:218492320974514. https://doi.org/10.1177/0218492320974514
20. Wang X, Chen J, Huang X. Rosuvastatin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via upregulating mir-17-3p-mediated autophagy. *Cell Reprogram*. 2019;21(6):323-330. https://doi.org/10.1089/cell.2018.0053
21. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, et al. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1744-1753. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507750
22. Kuhn EW, Slottosch I, Wahlers T, Liakopoulos OJ. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD008493. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008493.pub3
23. Putzu A, Gallo M, Ferrari E, et al. Statin therapy before cardiac surgery: neutral or detrimental effects? *Anesthesiology*. 2018;128(3):685-686. https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002061
24. Putzu A, Capelli B, Belletti A, et al. Perioperative statin therapy in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016;20(1):395. https://doi.org/10.1186/s13054-016-1560-6
25. Park J, Lee JH, Kim KA, et al. Effects of preoperative statin on acute kidney injury after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e010892. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010892
26. Wang Y, Zhu S, DU R, et al. Statin initiation and renal outcomes following isolated coronary artery bypass grafting: A meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018;59(2):282-290. https://doi.org/10.23736/S0021-9509.17.10074-1
27. Seese L, Sultan I, Wang Y, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor exposure on coronary artery bypass grafting. *J Card Surg*. 2020;35(1):58-65. https://doi.org/10.1111/jocs.14385
28. Benedetto U, Melina G, Capuano F, et al. Preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitors protect myocardium from ischemia during coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9(11):1098-1103. https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e32830a6daf
29. Johnston K, Stephens S. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on risk of atrial fibrillation before coronary artery bypass grafting. *Ann Pharmacother*. 2012;46(9):1239-1244. https://doi.org/10.1345/aph.1R128

30. Baines CP, Goto M, Downey JM. Oxygen radicals released during ischemic preconditioning contribute to cardioprotection in the rabbit myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29(1):207-216. https://doi.org/10.1006/jmcc.1996.0265

31. Гиляревский С.Р., Резван В.В., Кузьмина И.М., Голшмид М.В. Современные подходы к противоишемической терапии больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. *РМЖ.* 2014;12:928-932.
Gilyarevskiy SR, Rezvan VV, Kuzmina IM, Golshmid MV. Modern approaches to anti-ischemic therapy in patients with stable coronary artery disease. *RMZh.* 2014;12:928-932. (In Russ.).

32. Lenz M, Kaun C, Krychtiuk KA, et al. Effects of nicorandil on inflammation, apoptosis and atherosclerotic plaque progression. *Biomedicines.* 2021;9(2):120. https://doi.org/10.3390/biomedicines9020120

33. Wang S, Duan Y, Feng X, et al. Sustained nicorandil administration reduces the infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction patients with primary percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol.* 2019;21(3):163-171. https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2018.57383

34. Wang ZD, Li H, Liu M, et al. Effect of intravenous application of nicorandil on area of myocardial infarction in patients with STEMI during the perioperative stage of PCI. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2021;77(4):411-423. https://doi.org/10.3233/CH-200998

35. 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):300060520967856. https://doi.org/10.1177/0300060520967856

36. Kimura N, Kawahito K, Adachi K, et al. Effects of intra-coronary and intra-graft administration of nicorandil for coronary spasm after coronary artery bypass grafting. *Kyobu Geka.* 2006;59(1):71-77.

37. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2020;41(3):407-477. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425

38. Di Napoli P, Chierchia S, Taccardi AA, et al. Trimetazidine improves post-ischemic recovery by preserving endothelial nitric oxide synthase expression in isolated working rat hearts. *Nitric Oxide.* 2007;16:228-236. https://doi.org/10.1016/j.niox.2006.09.001

39. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Giannitsi S, et al. Trimetazidine in the prevention of tissue ischemic conditions. *Angiology.* 2019;70(4):291-298. https://doi.org/10.1177/0003319718780551

40. Wang C, Chen W, Yu M, Yang P. Efficacy of trimetazidine in limiting periprocedural myocardial injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Angiology.* 2021;72(6):511-523. https://doi.org/10.1177/0003319720987745

41. Aksun M, Aksun S, Kestelli M, et al. The postoperatıve effects of use of trimetazidine before the coronary artery bypass graft surgery. *Niger J Clin Pract.* 2019;22(7):997-1001. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_587_18

42. Пичугин В., Анцыгина Л., Кордатов П., Максимов А. Прекондиционирование миокарда триметазидином при операциях коронарного шунтирования с искусственным кровообращением. *Врач.* 2014;4:27-32.
Pichugin V, Antsygina L, Kordatov P, Maksimov A. Myocardial Preconditioning with Trimetazidine in On-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Vrach.* 2014;4: 27-32. (In Russ.).

43. Аргунова Ю.А., Зверева Т.Н., Помешкина С.А. и др. Оптимизация комплексной программы преабилитации пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при выполнении коронарного шунтирования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020;16(4):508-515.
Argunova YuA, Zvereva TN, Pomeshkina SA, et al. Optimizing of a comprehensive prehabilitation program for patients with stable coronary artery disease undergoing elective coronary artery bypass grafting. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(4):508-515. (In Russ.). https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-08-06

44. Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, et al. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 Years of SIMDAX in Clinical Use. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;76(1):4-22. https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000859

45. Stroethoff M, Bunte S, Raupach A, et al. Impact of $Ca2^{+}$-sensitive potassium channels in levosimendan-induced postconditioning. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(5):581-588. https://doi.org/10.1007/s10557-019-06908-7

46. Bunte S, Behmenburg F, Bongartz A, et al. Preconditioning by Levosimendan is Mediated by Activation of Mitochondrial $Ca2^{+}$-Sensitive Potassium (mBKCa) Channels. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018;32(5):427-434. https://doi.org/10.1007/s10557-018-6819-5

47. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): A randomized double-blind trial. *Lancet.* 2002;360(9328):196-202. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09455-2

48. Wang W, Zhou X, Liao X, Liu B, Yu H. The efficacy and safety of prophylactic use of levosimendan on patients undergoing coronary artery bypass graft: A systematic review and meta-analysis. *J Anesth.* 2019;33(4):543-550. https://doi.org/10.1007/s00540-019-02643-3

49. van Diepen S, Mehta RH, Leimberger JD, et al. Levosimendan in patients with reduced left ventricular function undergoing isolated coronary or valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(6):2302-2309.e6. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.06.020

50. Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(12):773-789. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0403-y

51. Barau C, Ghaleb B, Berdeaux A, Morin D. Cytochrome P450 and myocardial ischemia: potential pharmacological implication for cardioprotection. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29(1):1-9. https://doi.org/10.1111/fcp.12087

52. Nikolaou PE, Boengler K, Efentakis P, et al. Investigating and re-evaluating the role of glycogen synthase kinase 3 beta kinase as a molecular target for cardioprotection by using novel pharmacological inhibitors. *Cardiovasc Res.* 2019;115(7):1228-1243. https://doi.org/10.1093/cvr/cvz061

53. Kuka J, Vilskersts R, Cirule H, et al. The cardioprotective effect of mildronate is diminished after co-treatment with L-carnitine. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17(2):215-222. https://doi.org/10.1177/1074248411419502

54. Dastan F. Evaluating the potential effect of l-carnitine on the prevention of AF following coronary artery bypass graft surgery: A randomised clinical trial. *Eur Cardiol.* 2020;15:e42. https://doi.org/10.15420/ecr.2020.15.1.PO19

Поступила 10.06.2021
Received 10.06.2021
Принята к печати 24.08.2021
Accepted 24.08.2021