

Влияние отмены ИАПФ/БРА на риск развития послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии

Н. В. Трембач^{1,2*}, М. А. Магомедов^{3,4}, В. Г. Краснов³, Л. Ю. Черниенко³, С. Н. Шевырев³,
А. С. Попов⁵, Е. В. Тютюнова⁶, С. Н. Ватутин⁷, А. А. Дмитриев¹, В. В. Фишер^{8,9},
Е. В. Волков^{8,9}, И. В. Яцук⁹, В. Э. Хороненко¹⁰, М. М. Шеметова¹⁰, А. И. Грицан^{11,12},
С. В. Сорсунов^{11,12}, П. В. Дунц¹³, А. Ж. Баялиева¹⁴, А. М. Овезов¹⁵, А. А. Пивоварова¹⁵,
Д. В. Мартынов¹⁶, О. А. Батигян¹⁶, К. М. Лебединский^{17,18}, А. Н. Кузовлев¹⁸,
Д. Э. Федунец¹, Т. С. Мусаева^{1,2}, Р. В. Вейлер^{1,2}, И. Б. Заболотских^{1,2,18*}

¹ Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 350063 г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4

² Краевая клиническая больница № 2 Минздрава Краснодарского края,
Россия, 350012, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6, к. 2

³ Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 119049, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1

⁵ Волгоградской государственной медицинский университет Минздрава России,
Россия, 400131, Волгоградская область, город Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

⁶ Волгоградская областная клиническая больница № 1 00081,
Россия, Волгоградская область, г. Волгоград, Дзержинский район, ул. Ангарская, д. 13

⁷ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25,
Россия, 400138, Волгоградская обл, г. Волгоград, Дзержинский р-н, ул. им. Землячки, д. 74

⁸ Ставропольская краевая клиническая больница,
Россия, 355029, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 1

⁹ Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

¹⁰ НИИ онкологический институт им. П. А. Герцена —
филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России,
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3

¹¹ Краевая клиническая больница,
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а

¹² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России,
Россия, 660022, Красноярский край, город Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

¹³ Краевая клиническая больница № 2,
Россия, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, д. 55

¹⁴ Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан,
Россия, Республика Татарстан, 420064, г. Казань, Оренбургский Тракт, д. 138

¹⁵ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского,
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

¹⁶ Ростовский государственный медицинский университет,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер. д. 29

¹⁷ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России,
Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

¹⁸ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: Н. В. Трембач, М. А. Магомедов, В. Г. Краснов, Л. Ю. Черниенко, С. Н. Шевырев, А. С. Попов, Е. В. Тютюнова, С. Н. Ватутин, А. А. Дмитриев, В. В. Фишер, Е. В. Волков, И. В. Яцук, В. Э. Хороненко, М. М. Шеметова, А. И. Грицан, С. В. Сорсунов, П. В. Дунц, А. Ж. Баялиева, А. М. Овезов, А. А. Пивоварова, Д. В. Мартынов, О. А. Батигян, К. М. Лебединский, А. Н. Кузовлев, Д. Э. Федунец, Т. С. Мусаева, Р. В. Вейлер, И. Б. Заболотских. Влияние отмены ИАПФ/БРА на риск развития послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5): 21–30. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-5-2328> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Никита Владимирович Трембач, trembachnv@mail.ru, Игорь Борисович Заболотских, pobeda_zib@mail.ru

Резюме

Значительное число пациентов, подвергающихся внесердечным операциям, получает терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), которые обычно назначают в качестве антигипертензивных препаратов и для лечения ХСН. В современных руководствах нет единого мнения о том, стоит ли отменять ИАПФ/БРА перед внесердечными операциями.

Цель работы — изучение вклада отмены ИАПФ/БРА в развитие послеоперационных осложнений у пациентов в абдоминальной хирургии по данным базы STOPRISK.

Методы исследования. В анализ включили данные 1945 пациентов базы данных STOPRISK, которых ретроспективно разделили на пациентов, у которых ИАПФ/БРА отменяли за 24 ч до операции

($n=471$, 24,2%) и остальных пациентов ($n=1474$, 75,8%), у которых прием продолжался вплоть до оперативного вмешательства. Изучали 30-дневный исход — послеоперационные осложнения (острое повреждение почек, острый респираторный дистресс-синдром, несостоятельность анастомоза, аритмии, остановка кровообращения, кардиогенный отек легких, послеоперационный делирий, инфаркт миокарда, пневмония, парез кишечника, послеоперационное кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, раневая инфекция) и летальность. В исследовании не оценивали частоту интраоперационной и послеоперационной гипотензии и гипертензии, применяли суррогатный показатель — частоту применения вазопрессоров. Не оценивали возобновление терапии ИАПФ/БРА в послеоперационный период.

Результаты. Наличие одного и более осложнения регистрировали у 113 пациентов (5,8%). Статистически значимыми были различия только в частоте послеоперационного делирия — он чаще встречался в группе пациентов, у которых ИАПФ/БРА отменяли за 24 часа до операции (1,06% против 0,27%, $p=0,027$).

При проведении субанализа в подгруппе пациентов, где сопутствующие заболевания были представлены изолированной гипертонической болезнью, статистически значимых различий в исходах не отметили.

Субанализ у пациентов, в структуре сопутствующих заболеваний которых присутствовала хроническая сердечная недостаточность, показал большую частоту послеоперационного делирия в группе пациентов, у которых ИАПФ/БРА отменяли (2,68% против 0,6%, $p=0,023$).

Проведенный логистический регрессионный анализ показал, что на риск развития послеоперационного делирия влияют возраст, вазопрессорная поддержка, отмена ИАПФ/БРА (площадь под кривой для модели составила 0,92 (0,90–0,93)).

Заключение. Частота отмены ИАПФ/БРА (24,2%) соотносится с мировыми данными.

В общей когорте отмена ИАПФ/БРА приводила к большей частоте развития послеоперационного делирия, субанализ в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью подтвердил эту закономерность, в группе же пациентов с гипертонической болезнью, отмена ИАПФ/БРА, не влияла на исход.

Наряду с гемодинамической нестабильностью и пожилым возрастом, отмена ИАПФ/БРА, вносит вклад в развитие послеоперационного делирия, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: *ангибиторы ангиотензинпревращающего фермента; блокаторы рецепторов ангиотензина II; послеоперационные осложнения; абдоминальная хирургия*

Конфликт интересов. В статью представили промежуточные результаты мультицентрового исследования общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР) «Роль сопутствующих заболеваний в стратификации риска послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии — STOPRISK». Ряд авторов возглавляет организации, проводящие исследования: К. М. Лебединский — президент ФАР; И. Б. Заболотских — первый вице-президент ФАР; А. И. Грицан — вице-президент ФАР; А. Н. Кузовлев — директор НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР). Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Регистрация исследования. Исследование зарегистрировано в международной базе <https://clinicaltrials.gov> под эгидой общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (главный исследователь — И. Б. Заболотских), номер исследования NCT03945968.

The Effect of ACE Inhibitors/ARBs Withdrawal on the Risk of Postoperative Complications in Abdominal Surgery

Nikita V. Trembach^{1,2*}, Marat A. Magomedov^{3,4}, Vladislav G. Krasnov³, Larisa Yu. Chernienko³, Sergey N. Shevyrev³, Alexander S. Popov⁵, Elena V. Tyutyunova⁶, Sergey N. Vatutin⁷, Alexey A. Dmitriev¹, Vasily V. Fisher^{8,9}, Evgeniy V. Volkov^{8,9}, Ivan V. Yatsuk⁹, Victoria E. Khoronenko¹⁰, Maria M. Shemetova¹⁰, Alexey I. Gritsan^{11,12}, Sergey V. Sorsunov^{11,12}, Pavel V. Dunts¹³, Ainagul Zh. Bayalieva¹⁴, Alexey M. Ovezov¹⁵, Alina A. Pivovarova¹⁵, Dmitry V. Martynov¹⁶, Olesya A. Batigyan¹⁶, Konstantin M. Lebedinsky^{17,18}, Artem N. Kuzovlev¹⁸, Dmitry E. Fedunets¹, Tatiana S. Musaeva^{1,2}, Roman V. Veiler^{1,2}, Igor B. Zabolotskikh^{1,2,18*}

¹ Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, 4 Mitrofana Sedina Str., 350063 Krasnodar, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Area, 6 Krasnykh Partizan Str., bldg 2, 350012 Krasnodar, Krasnodar Area, Russia

³ N. I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow Department of Health, 8 Leninsky Ave., 119049 Moscow, Russia

- ⁴ N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia
- ⁵ Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia,
1 Fallen Fighters Square, 400131 Volgograd, Volgograd region, Russia
- ⁶ Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1
13 Angarskaya Str., 400081 Volgograd, Dzerzhinsky district, Volgograd region, Russia
- ⁷ City Clinical Emergency Hospital No. 25,
74 Zemlyachki Str., 400138 Volgograd, Dzerzhinsky district, Volgograd region, Russia
- ⁸ Stavropol Regional Clinical Hospital,
1 Semashko Str., 355029 Stavropol, Stavropol region, Russia
- ⁹ Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia,
310 Mira Str., 355017 Stavropol, Russia
- ¹⁰ P. A. Herzen Research Institute of Oncology,
Branch of the National Medical Research Center for Radiology, Russian Ministry of Health,
3 Botkinsky proezd 2nd, 125284 Moscow, Russia
- ¹¹ Regional Clinical Hospital,
3a Partizana Zheleznyaka Str., 660022 Krasnoyarsk, Russia
- ¹² Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,
1 Partizana Zheleznyaka Str., 660022 Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, Russia
- ¹³ Regional Clinical Hospital No. 2,
55 Russkaya Str., 690105 Vladivostok, Russia
- ¹⁴ Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan,
138 Orenburgsky Trakt, 420064 Kazan, Republic of Tatarstan, Russia
- ¹⁵ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia
- ¹⁶ Rostov State Medical University,
29 Nakhichevsky Per., 344022 Rostov-on-Don, Russia
- ¹⁷ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia,
47 Piskarevskii prospect, 195067 St. Petersburg, Russia
- ¹⁸ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

A significant proportion of patients undergoing non-cardiac surgery receive therapy with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors/angiotensin II receptor blockers (ARBs), which are usually prescribed for treatment of arterial hypertension and CHF. Current guidelines fail to provide clear consensus on whether it is worth discontinuing ACEi/ARBs before non-cardiac surgery.

The aim of this research was to assess the contribution of pre-op ACEi/ARBs withdrawal to the development of postoperative complications in patients after abdominal surgery using data from STOPRISK database.

Materials and methods. Data of 1945 patients from of the STOPRISK database was used for the analysis. Patients were retrospectively divided into two groups: first group ($N=471$, 24.2%) included patients subjected to ACEi/ARBs withdrawal 24 hours before surgery, second group ($N=1474$, 75.8%) included patients continuing on ACEi/ARBs therapy. The 30-day outcomes were analyzed — postoperative complications (acute kidney injury, acute respiratory distress syndrome, anastomosis failure, arrhythmias, circulatory arrest, cardiogenic pulmonary edema, postoperative delirium, myocardial infarction, pneumonia, ileus, postoperative bleeding, pulmonary embolism, acute cerebrovascular accident, wound infection) and mortality. We were not evaluating intraoperative and postoperative arterial hypotension and hypertension, we analyzed the use of vasopressors as a surrogate marker. ACEi/ARBs re-initiation after surgery was not evaluated.

Results. One or more post-operative complications were documented in 113 patients (5.8%). Only post-operative delirium was more common in patients (1.06% vs. 0.27%, $P=0.027$) after ACEi/ARBs withdrawal 24 hours before surgery, the difference reached statistical significance.

Sub-analysis in the group of patients with arterial hypertension as the only comorbidity showed no statistically significant differences in the outcomes. Sub-analysis in the group of patients with CFH showed higher incidence of postoperative delirium after ACEi/ARBs withdrawal (2.68% vs. 0.6%, $P=0.023$). The logistic regression analysis showed that the risk of developing postoperative delirium is influenced by age, vasopressor support, and ACEi/ARBs withdrawal (the area under the curve for the model was 0.92 (0.90–0.93)).

Conclusion. Rates of pre-op ACEi/ARBs withdrawal (24.2%) are consistent with published data. In the entire cohort, ACEi/ARBs withdrawal resulted in higher incidence of postoperative delirium, as well as in the subgroup of patients with CHF, while ACEi/ARBs withdrawal in the subgroup of patients with arterial hypertension had no influence on postop complications.

ACEi/ARBs withdrawal, along with hemodynamic instability and older age, contributes to the development of postoperative delirium, which is the subject of future research.

Keywords: *angiotensin converting enzyme inhibitors; angiotensin II receptor blockers; postoperative complications; abdominal surgery*

Conflict of interest. The article presents the interim results of a multicenter study of the All-Russian public organization «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists (FAR) «Concomitant diseases and stratification of risks of postoperative complications in abdominal surgery — STOPRISK». Some authors of this

paper head organizations conducting research: K. M. Lebedinsky — President of the FAR; I. B. Zabolotskikh — First Vice-President of the FAR; A. I. Gritsan — Vice-President of the FAR; A. N. Kuzovlev — Director of the V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation (FSCC RR). The remaining authors declare no conflict of interest.

Author contribution. All authors meet all four ICMJE authorship criteria, and contributed to the conception of the article, acquisition and analysis of factual data, writing and editing the text of the article, revisiting and approving the final version for publication.

Registration of the study. The study was registered in the international database <https://clinicaltrials.gov> under the auspices of the All-Russian Public Organization «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists» (principal investigator I. B. Zabolotskikh), study number NCT03945968.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Проблема безопасного проведения анестезии в абдоминальной хирургии остается актуальной, несмотря на постоянное совершенствование анестезиологических методов. Частота послеоперационных осложнений составляет 18–24% [1, 2].

Значительное число пациентов, подвергающихся внесердечным операциям, получает терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), которые обычно назначают в качестве антигипертензивных препаратов первой линии [3–5]. Кроме того, иАПФ/БРА также применяют для лечения пациентов с хронической дисфункцией левого желудочка и пациентов с диабетической нефропатией, у которых риск послеоперационных осложнений крайне высок [6]. Однако угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может вызвать гипотензию во время индукции анестезии, о чем свидетельствуют проведенные мета-анализы [7, 8]. Данные о вкладе ИАПФ/БРА в снижение артериального давления после индукции анестезии противоречивы и существуют работы, не обнаружившие этой закономерности [9]. Также противоречивы и данные о влиянии приема ИАПФ/БРА на развитие послеоперационных осложнений: от статистически значимого увеличения летальности и кардиальных осложнений при приеме ИАПФ/БРА перед операцией [3] до отсутствия влияния [8] и даже негативного влияния отмены препаратов на частоту развития осложнений вследствие развивающейся послеоперационной гипертензии [10]. Также известно, что РААС модулирует систему гемостаза, влияет на формирование капиллярной утечки, связанной с воспалением, и вносит вклад в патофизиологию коронарного атеротромбоза [11–13], так что ее блокирование в предоперационный период может непредсказуемо влиять на течение послеоперационного периода. Все это привело к тому, что в национальных европейских и североамериканских руководствах нет единого мнения о том, стоит ли отменять ИАПФ/БРА перед внесердечными операциями.

Целью работы — изучение вклада отмены ИАПФ/БРА на развитие послеоперационных

осложнений у пациентов в абдоминальной хирургии по данным базы STOPRISK.

Материал и методы

Сбор данных. К моменту анализа промежуточных результатов получили данные о периоперационных показателях 6283 пациентов, оперированных на органах брюшной полости и малого таза, из 32 центров 21 города, представляющих 8 федеральных округов, за период с 1 июля 2019 г. по 1 марта 2022 г. Отобрали 6195 пациентов, 88 пациентов исключили вследствие отсутствия необходимых для анализа данных (рис. 1).

Все центры до начала исследования получили одобрение локального этического комитета. Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования (доступен на сайте ВИТ: <https://goo.su/5vL6oBI>) [14] предполагал сбор информации о всех пациентах, соответствующих критериям соответствия за выбранный день.

Критерии включения в субанализ: пациенты базы данных STOPRISK, длительное время получавшие иАПФ/БРА (3 мес. и более).

Критерии исключения: отмена ИАПФ/БРА менее, чем за 24 ч до оперативного вмешательства.

Изучаемую когорту ретроспективно разделили на группу пациентов, у которых ИАПФ/БРА отменялись за 24 ч до операции и на группу пациентов, у которых прием продолжался вплоть до оперативного вмешательства.

Вторичный анализ. Из всех включенных окончательный анализ пациентов выделили группу исследуемых, в структуре сопутствующих заболеваний которых была зарегистрирована изолированная гипертоническая болезнь и группу с хронической сердечной недостаточностью, в сочетании с другими сопутствующими заболеваниями. В каждой из указанных групп выделяли подгруппы по характеру назначения ИАПФ/БРА — отмена за 24 ч или продолжение приема (рис. 1).

Целевые точки исследования. Оценивали 30-дневную летальность и послеоперационные осложнения по классификации рабочей группы Европейского общества анестезиологов и Европейского общества по интенсивной терапии [15]:

- Острое повреждение почек.
- Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

- Несостоятельность анастомоза.
- Аритмии.
- Остановка кровообращения.
- Кардиогенный отек легких.
- Послеоперационный делирий (шкала ICU-SAM).
- Инфаркт миокарда.
- Пневмония.
- Парез кишечника.
- Послеоперационное кровотечение.
- Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).
- Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).
- Раневая инфекция.

Также оценивали интраоперационную потребность в вазопрессорных препаратах.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы MedCalc (MedCalc Software Ltd) версия 19.1.3.

Данные с нормальным распределением (тест Колмогорова–Смирнова) представили в виде среднего значения \pm стандартное отклонение, данные с распределением, отличным от нормального, представили в виде медианы (25–75 перцентили).

Исходные характеристики пациентов в разных группах и исходы сравнивали с помощью критерия χ^2 для дихотомических переменных (или точного теста Фишера при ожидаемой частоте события менее 10) и t -теста для независимых выборок в случае продолжающихся переменных с нормальным распределением, и Манна–Уитни — для переменных с распределением, отличным от нормального. Для сравнения одной переменной на разных этапах исследования применяли дисперсионный анализ для повторных измерений.

Также провели логистический регрессионный анализ для оценки вклада факторов в развитие исхода (методом одновременного включения независимых переменных).

Регистрация исследования. Исследование зарегистрировано в международной базе <https://clinicaltrials.gov> под эгидой общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (главный исследователь — И. Б. Заболотских), номер исследования NCT03945968.

Результаты

Из всех пациентов базы данных STOPRISK (6195 пациентов) сопутствующие заболевания зарегистрировали у 3492 пациентов (56,4%), при этом одно заболевание наблюдали у 1394 пациентов (22,5%), сочетание двух заболеваний — у 1052 пациентов (17,0%), трех заболеваний — у 606 пациентов (9,8%), четырех заболеваний — у 308

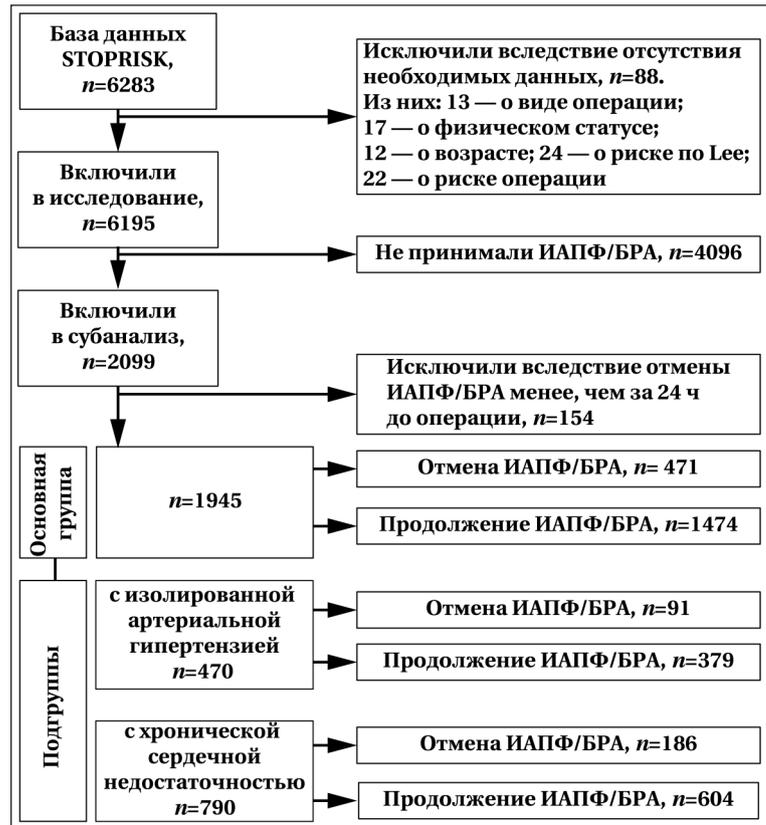


Рис. 1. Схема исследования.

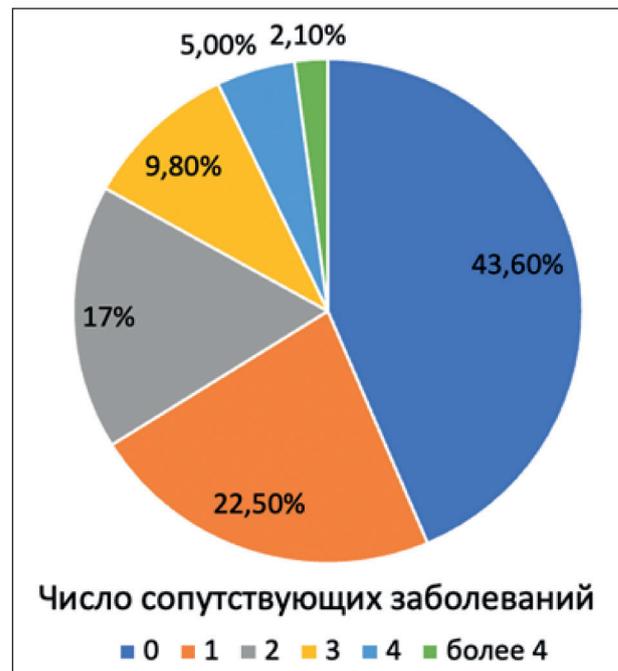


Рис. 2. Структура изучаемой когорты по количеству сопутствующих заболеваний.

пациентов (5,0%), и более 4 сопутствующих заболеваний выявили у 132 пациентов (2,1%) (рис. 2).

В структуре коморбидности у пациентов с одним СЗ доминировала гипертоническая болезнь (ГБ) — 78%, сахарный диабет (СД) на-

Таблица 1. Характеристика основной группы пациентов.

Параметры	Значения параметров			p
	Всего (n=1945)	ИАПФ/БРА		
		Отмена (n=471)	Продолжение (n=1474)	
Возраст, лет	63 (57–70)	64 (57–70)	63 (57–70)	0,94
Операционный риск, %				
Низкий	26,7	25,9	26,9	0,65
Средний	56,8	57,9	56,4	0,5
Высокий	13,1	14,6	12,6	0,25
ASA, класс	2 (2–3)	2 (2–3)	2 (2–3)	0,15
Lee, баллы	1 (0–2)	1 (0–1)	1 (0–2)	0,0141
Частота вазопрессорной поддержки, %	5,45	7,22	4,88	0,05

Таблица 2. Характеристика основной группы пациентов.

Параметры	Значения параметров			p
	Всего (n=1945)	ИАПФ/БРА		
		Отмена (n=471)	Продолжение (n=1474)	
Осложнения	5,8	7,4	5,3	0,09
ОПП	0,57	0,64	0,54	0,73
ОРДС	0,31	0,42	0,27	0,63
Несостоятельность анастомоза	1,03	0,64	1,15	0,43
Аритмии	0,62	1,06	0,47	0,17
Остановка кровообращения	0,26	0,21	0,27	1,0
Послеоперационный делирий	0,46	1,06	0,27	0,042*
Пневмония	1,39	1,27	1,42	1,0
Парез кишечника	1,7	2,34	1,49	0,22
Послеоперационное кровотечение	0,57	0,64	0,54	0,73
ТЭЛА	0,1	0	0,14	1,0
ОНМК	0,21	0,21	0,20	1,0
Раневая инфекция	0,87	1,27	0,75	0,26

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4, 6: * — различия статистически значимы (точный тест Фишера).

Таблица 3. Характеристика группы пациентов с гипертонической болезнью.

Параметры	Значения параметров		p
	ИАПФ/БРА		
	Отмена (n=91)	Продолжение (n=379)	
Возраст, лет	58 (48–63)	61 (54–66)	0,0027
Операционный риск, %			
Низкий	40,6	39,8	0,8
Средний	57,1	54,6	0,6
Высокий	1,1	0,8	0,7
ASA, класс	2 (2–2)	2 (2–3)	0,0162
Lee, баллы	0 (0–1)	1 (0–1)	0,003*
Вазопрессорная поддержка, %	3,3	1,8	0,41

блюдали у 6%, ИБС — у 4%, ХОБЛ и аритмии — у 3%, бронхиальную астму и ХБП — у 2%, ОНМК в анамнезе — у 1%, на долю других заболеваний приходилось 6%. В структуре коморбидности у пациентов с двумя СЗ преобладало сочетание ГБ с ХСН, ИБС или СД (более 80%); у пациентов с тремя СЗ — сочетание ГБ и ХСН с ИБС или СД (более 75%); у пациентом четырьмя и более СЗ — ГБ, ИБС и ХСН с СД, аритмиями, ХОБЛ, ХБП и ОНМК (более 70%).

В анализ включили результаты исследования у 1945 пациентов (рис. 1). 472 пациентов принимали БРА, 1473 пациента — ингибиторы АПФ.

У 471 (24,2%) пациента препараты, влияющие на РААС, отменяли за 24 часа, у остальных прием был продолжен.

Сравнение исходных характеристик в группе пациентов, у которых ИАПФ/БРА отменялись, и в группе, где прием продолжался, представили в табл. 1. Пациенты, у которых ИАПФ/БРА от-

менялись, характеризовались меньшим баллом индекса Lee.

Осложнения зарегистрировали у 113 пациентов (5,8%). Частоту осложнений в целом и отдельных осложнений представили в табл. 2.

При проведении субанализа в подгруппе пациентов, где сопутствующие заболевания были представлены изолированной гипертонической болезнью отметили следующие тенденции: пациенты, у которых был продолжен прием ИАПФ/БРА, были старше, их физический статус по ASA и сердечно-сосудистый риск был выше (табл. 3). Отмена препаратов происходила у каждого пятого пациента. Тем не менее, статистически значимых различий в исходах не отметили, за исключением частоты раневой инфекции (в группе пациентов, у которых ИАПФ/БРА не отменяли, данное осложнение не регистрировали) (табл. 4). Следует отметить, что послеоперационные осложнения в этой группе составили 1,2%.

Таблица 4. Осложнения в группе пациентов с гипертонической болезнью.

Параметры	Значения параметров		p
	ИАПФ/БРА		
	Отмена (n=91)	Продолжение (n=379)	
Осложнения	2,2	1,3	0,62
Несостоятельность анастомоза	0	0,5	1,0
Остановка сердца	0	0,26	1,0
Парез кишечника	0	0,52	1,0
Раневая инфекция	2,2	0	0,007*

Таблица 5. Характеристика группы пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Параметры	Значения параметров		p
	ИАПФ/БРА		
	Отмена (n=186)	Продолжение (n=604)	
Возраст, лет	68 (60–72)	66 (60–72)	0,5
Операционный риск, %			
Низкий	23,1	19,2	0,24
Средний	60,2	55,1	0,22
Высокий	16,1	21,02	0,14
ASA, класс	3 (2–3)	3 (2–3)	0,9
Lee, баллы	1 (1–2)	1 (1–2)	0,57
Вазопрессорная поддержка, %	11,3	6,8	0,06

Таблица 6. Осложнения в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Параметры	Частота выявления параметра, %		p
	ИАПФ/БРА		
	Отмена (n=186)	Продолжение (n=604)	
Осложнения	10,2	7,6	0,22
ОПП	1,07	1,32	1,0
ОРДС	1,07	0,66	0,63
Несостоятельность анастомоза	1,07	1,32	1,0
Аритмии	1,07	0,66	0,63
Остановка сердца	0,53	0,5	1,0
Послеоперационный делирий	2,68	0,6	0,037*
Пневмония	2,15	1,8	0,76
Парез кишечника	3,8	2,3	0,29
Послеоперационное кровотечение	0	0,8	0,59
ТЭЛА	0	0,3	1,0
ОНМК	0	0,5	1,0
Раневая инфекция, %	1,07	1,3	1,0

Таблица 7. Параметры уравнения логистической регрессии.

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	p
Вазопрессорная поддержка (да/нет)	2,03364	0,71632	0,0045
Возраст (в годах)	0,075098	0,027042	0,0055
Отмена ИАПФ/БРА (да/нет)	1,52839	0,70570	0,0303
Константа	-16,33507	4,08762	0,0001

Субанализ у пациентов, в структуре сопутствующих заболеваний которых присутствовала хроническая сердечная недостаточность, показал, что отмена ИАПФ/БРА происходит в 23,5% случаев. По своим характеристикам подгруппы с отменой препаратов и с продолжением приема не отличались (табл. 5).

Что касается исходов, то в этой категории пациентов выявили большую частоту послеоперационного делирия в группе пациентов, у которых ИАПФ/БРА отменялись (табл. 6). Всего же осложнения встречали у 65 пациентов (8,2%).

Проведенный логистический регрессионный анализ показал, что на риск развития послеоперационного делирия влияли возраст, вазопрессорная поддержка, отмена ИАПФ/БРА. Коэффициенты уравнения представили в табл. 7 ($p < 0,0001$, $r^2 = 0,25$, Тест Хосмера–Лемешова, $\chi^2 = 4,39$, $p = 0,82$).

Отношение шансов для выявленных факторов представили в табл. 8.

Площадь под кривой для модели составила 0,92 (0,90–0,93) (рис. 3). Точка отсечения представлена значением $> -5,04$ (чувствительность 100% (66,4–100%), специфичность 73,62% (70,4–76,7%)). Отношение шансов составило 159,2 (95% ДИ 9,2–2745,8, $p = 0,0005$), частота послеоперационного делирия составила 4,1% в группе высокого риска (согласно выявленной точке отсечения) и 0% в группе низкого риска.

Таблица 8. Отношение шансов выявленных факторов для риска послеоперационного делирия.

Переменная	ОШ	95% ДИ
Применение вазопрессоров	7,6419	1,8770–31,1128
Возраст	1,0780	1,0223–1,1367
Отмена ИАПФ/БРА	4,6107	1,1563–18,3856

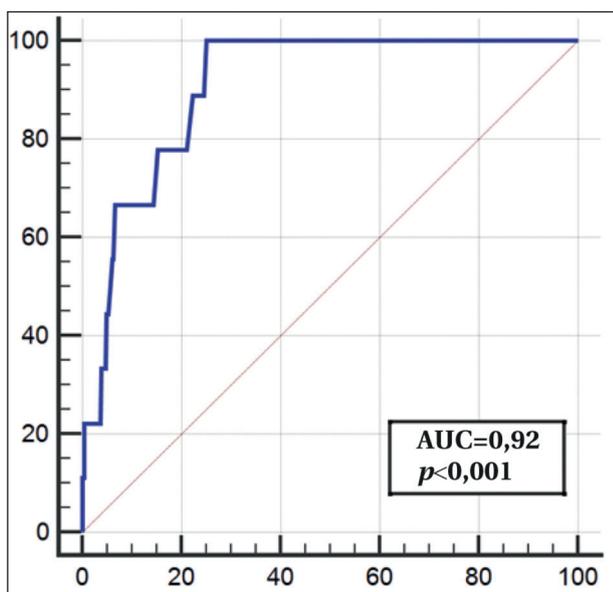


Рис. 3. ROC-кривая для уравнения логистической регрессии, отражающая его прогностическую ценность в оценке риска послеоперационного делирия.

Обсуждение

Из всех пациентов (615) изучаемой когорты ИАПФ/БРА применяли у 33,9%, при этом в предоперационный период за 24 ч препараты отменяли в 24,2% случаев. Аналогичные данные получены в исследовании VISION, одном из самых крупных исследований, посвященных оценке влияния отмены ИАПФ/БРА на послеоперационные осложнения — ИАПФ/БРА применяли 32,6% пациентов, отменяли препараты в 25,9% случаев [3].

Не обнаружили статистически значимых различий в частоте осложнений в общей когорте пациентов, за исключением послеоперационного делирия. Удивительным представляется факт, что частота применения вазопрессоров была выше при отмене ИАПФ/БРА несмотря на то, что сердечно-сосудистый риск был у них ниже, а данные литературы свидетельствуют о том, что гипотензия чаще встречается при продолжении их приема [8], хотя этот факт подтверждается не всегда [9]. Субанализ показал, что полученные данные обусловлены закономерностями, полученными в подгруппе пациентов с хронической сердечной недостаточностью, поскольку в подгруппе с артериальной гипертензией статистически значимых различий не выявили, а частота осложнений была очень низкой.

Представляются интересными данные о меньшей частоте послеоперационного делирия в группе пациентов, получавших ИАПФ/БРА до операции (ОШ 4,6 (95: ДИ 1,15–18,38)). E. Farag и соавт. (2020) сравнили частоту послеоперационного делирия при внесердечных операциях и не обнаружили влияния отмены ИАПФ/БРА на

его развитие, однако, применение этих препаратов в послеоперационный период приводило к снижению частоты делирия [16], в том числе и после корректировки на исходные и интраоперационные факторы. Кроме того, у пациентов в группе, где препарат после операции не применяли, не только было больше случаев делирия, но и наблюдалось более раннее его начало (19 ч по сравнению с 64 ч). Таким образом, авторы предположили, что ИАПФ/БРА должны присутствовать в биологически значимых концентрациях для предотвращения делирия.

Предположение о защитном эффекте ИАПФ/БРА в профилактике делирия может быть объяснено особенностями функционирования ренин-ангиотензиновой системы. В частности, ангиотензин II обладает нейротоксическими эффектами, опосредованными его действием на рецептор ангиотензина I типа. С другой стороны, в литературе имеются данные о нейропротекторных эффектах альтернативной ренин-ангиотензиновой системы, которые опосредуются ангиотензином, ангиотензином III и ангиотензином IV [17]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента увеличивают содержание субстанции P в мозге, которая обычно разрушается ангиотензинпревращающим ферментом, который, в свою очередь, усиливает активность неприлизина [18], фермента, разрушающего β -амилоид [19]. Кроме того, ИАПФ усиливают выработку ангиотензина, который обладает нейропротекторным, противовоспалительным действием, и приводит к церебральной вазодилатации [17]. Негативные эффекты ангиотензина II на мозг в основном опосредованы его действием на рецептор ангиотензина IA подтипа и включают гипертензию, воспаление, повышенный окислительный стресс, нарушение гематоэнцефалического барьера и нейротоксичность.

В литературе имеется ряд публикаций, свидетельствующих о том, что ангиотензин II также индуцирует выработку оксида азота и способствует росту аксонов за счет активации рецептора ангиотензина 2 типа и является важным фактором формирования центральной нервной системы [17, 20]. Использование блокаторов рецептора ангиотензина 1 типа усиливает стимуляцию ангиотензином II нейропротекторного рецептора ангиотензина 2 типа. В дополнение к их блокирующему действию на рецептор ангиотензина 1 типа, блокаторы рецепторов ангиотензина также индуцируют поляризацию микроглии, которая обладает противовоспалительным и нейропротекторным действием [21–23]. Указанные эффекты были продемонстрированы и в клинических работах. Терапия лозартаном по сравнению с ателололом у пожилых пациентов

с артериальной гипертензией значительно улучшает когнитивные функции, в частности, немедленную и отсроченную память [24]. Кроме того, применение лозартана у пациентов с артериальной гипертензией улучшает когнитивные функции, включая память, внимание/концентрацию, понимание, тревогу/депрессию, и межличностные отношения [25]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ингибирование классического пути ренин-ангиотензиновой системы и одновременная стимуляция альтернативных путей ренин-ангиотензиновой системы ИАПФ/БРА оказывают нейропротекторное и противовоспалительное действие, что может объяснить снижение частоты послеоперационного делирия.

Еще один возможный механизм, оказывающий влияние на риск послеоперационного делирия, — потенциальный нейропротективный эффект брадикинина [26], уровень которого повышается при применении ИАПФ.

Вклад таких факторов, как возраст и гемодинамическая нестабильность, в развитие послеоперационного делирия был также описан в литературе [27, 28].

Интересны данные о меньшей частоте раневой инфекции в группе пациентов после отмены ИАПФ/БРА. Известно влияние АПФ на иммунную систему и противовоспалительные эффекты ИАПФ [29], что может вносить свой вклад в риск инфекционных осложнений. Однако, не совсем понятно, насколько это влияние имеет значение при кратковременной отмене, и эта полученная закономерность требует дальнейшего изучения.

Тяжесть оперативного вмешательства может быть важным фактором, связанным с исходами после внесердечных операций у пациентов, принимающих ИАПФ/БРА прекращения или продолжения приема АПФ/БРА. Предыдущие проспективные исследования [30–32] и ретроспективные обзоры [33, 34] описывают результаты для широкого спектра оперативных вмешательств — от минимально инвазивных до травматичных сосудистых операций. Их результаты свидетельствуют, что применение ИАПФ/БРА было связано с увеличением частоты артериальной гипотензии [30] и ОПП при операциях низкого риска [33, 34], однако влияние на летальность не было обнару-

жено [31]. С другой стороны, при крупных сосудистых операциях авторами было выявлено 5-кратное увеличение риска летальности [32]. В приведенном исследовании травматичность операции не оказывала влияния на исход, хотя, как показали данные предварительных результатов, этот фактор может оказывать влияние, но не имеет решающего значения [35].

Ограничения исследования. Проводимое исследование является наблюдательным, что не позволяет исключить влияние мотивов, по которым специалисты принимали решение об отмене ИАПФ/БРА.

В исследовании проводили анализ влияния отмены ИАПФ и БРА в одной группе, поскольку их влияние на риск гемодинамических инцидентов в течение анестезии схоже и чаще всего изучается совместно. С учетом того, что были выявлены неожиданные закономерности, окончательный анализ предполагается провести и в каждой группе отдельно.

В исследовании не оценивали частоту интраоперационной и послеоперационной гипотензии и гипертензии, применяли суррогатный показатель — частоту применения вазопрессоров. Не оценивали возобновление терапии ИАПФ/БРА в послеоперационный период.

Представленные данные являются промежуточными.

Полученные данные о возможностях влияния отмены ИАПФ/БРА на риск развития послеоперационного делирия нуждаются в валидации и проведении рандомизированных исследований.

Заключение

Частота отмены ИАПФ/БРА у пациентов, оперированных на органах брюшной полости и малого таза, составляла 24,2%.

В общей когорте отмена ИАПФ/БРА приводила к большей частоте развития послеоперационного делирия. Субанализ в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью подтвердил эту закономерность, в группе же пациентов с гипертонической болезнью отмена ИАПФ/БРА не влияла на исход.

Наряду с гемодинамической нестабильностью и пожилым возрастом, отмена ИАПФ/БРА, вносила вклад в развитие послеоперационного делирия, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. *International Surgical Outcomes Study group.* Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth.* 2016; 117 (5): 601–609. DOI: 10.1093/bja/aew316.PMID: 27799174.
2. *Kim M., Wall M.M., Li G.* Risk stratification for major postoperative complications in patients undergoing intra-abdominal general surgery using latent class analysis. *Anesth Analg.* 2018; 126 (3): 848–857. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002345. PMID: 28806210.
3. *Roshanov P.S., Rochweg B., Patel A., Salehian O., Duceppe E., Belley-Côté E.P., Guyatt G.H., et al.* Withholding versus continuing an-

giotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac surgery: an analysis of the vascular events in noncardiac surgery patients cohort evaluation prospective cohort. *Anesthesiology.* 2017; 126 (1): 16–27. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001404. PMID: 27775997.

4. *Заболотских И.Б., Потиевская В.И., Баутин А.Е., Григорьев Е.В., Григорьев С.В., Грицан А.И., Киров М.Ю., и др.* Perioperative ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. *Анестезиология и реаниматология.* 2020; (3): 5–16. [*Zabolotskikh I.B., Potievskaia V.I., Bautin A.E., Grigor'ev E.V., Grigoryev S.V., Gritsan A.I., Kirov M.Yu., et al.* Perioperative management of patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Anaesthesiology and Re-*

- animatology/ Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2020; (3): 5–16. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology20200315].
5. *Заболотских И.Б., Баутин А.Е., Замятин М.Н., Лебединский К.М., Потиевская В.И., Трэмбач Н.В.* Perioperative management of patients with heart failure. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021; (3): 6–27. [Zabolotskikh I.B., Bautin A.E., Zamyatin M.N., Lebedinskii K.M., Potievskaya V.I., Trembach N.V. Perioperative management of patients with heart failure. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology/ Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021; (3): 6–27. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology20210316.
 6. *Козлов И.А., Соколов Д.А.* Оценка биомаркера напряжения миокарда NT-proBNP в реальной клинической практике. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (1): 4–12. [Kozlov I.A., Sokolov D.A. Assessment of the myocardial stress biomarker NT-proBNP in real clinical practice. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (1): 4–12. (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2272.
 7. *Rosenman D.J., McDonald F.S., Ebbert J.O., Erwin P.J., LaBella M., Montori V.M.* Clinical consequences of withholding versus administering renin-angiotensin-aldosterone system antagonists in the preoperative period. *J Hosp Med*. 2008; 3 (4): 319–325. DOI: 10.1002/jhm.323. PMID: 18698608.
 8. *Hollmann C., Fernandes N.L., Biccari B.M.* A systematic review of outcomes associated with withholding or continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers before noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2018; 127 (3): 678–687. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002837. PMID: 29381513.
 9. *Yoon U., Setren A., Chen A., Nguyen T., Torjman M., Kennedy T.* Continuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the day of surgery is not associated with increased risk of hypotension upon induction of general anesthesia in elective noncardiac surgeries. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35 (2): 508–513. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.01.005. PMID: 32029371.
 10. *Lee S.M., Takemoto S., Wallace A.W.* Association between withholding angiotensin receptor blockers in the early postoperative period and 30-day mortality: a cohort study of the Veterans Affairs Healthcare System. *Anesthesiology*. 2015; 123 (2): 288–306. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000739. PMID: 26200181.
 11. *Ereso A.Q., Ramirez R.M., Sadjadi J., Cripps M.W., Cureton E.L., Curran B., Victorino G.P.* Angiotensin II type 2 receptor provides an endogenous brake during inflammation-induced microvascular fluid leak. *J Am Coll Surg*. 2007; 205 (4): 527–533. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.026. PMID: 17903725.
 12. *Gromotowicz-Poplawska A., Stankiewicz A., Kramkowski K., Gradzka A., Wojewodzka-Zeleznikowicz M., Dzieciol J., Szemraj J., et al.* The acute prothrombotic effect of aldosterone in rats is partially mediated via angiotensin II receptor type 1. *Thromb Res*. 2016; 138: 114–120. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.12.008. PMID: 26709040.
 13. *Da Silva A.R., Fraga-Silva R.A., Stergiopoulos N., Montecucco F., Mach F.* Update on the role of angiotensin in the pathophysiology of coronary atherosclerosis. *Eur J Clin Invest*. 2015; 45 (3): 274–287. DOI: 10.1111/eci.12401. PMID: 25586671.
 14. *Заболотских И.Б., Трэмбач Н.В., Мусаева Т.С., Дуниц П.В., Голубцов В.В., Григорьев Е.В., Грицан А.И., и др.* Национальное многоцентровое проспективное обсервационное исследование «Роль сопутствующих заболеваний в стратификации риска послеоперационных осложнений» — STOPRISK: протокол исследования. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2022; (4): 24–35. [Zabolotskikh I.B., Trembach N.V., Musaeva T.S., Dunts P.V., Golubtsov V.B., Grigoriev E.V., Gritsan A.I., et al. National multicenter prospective observational study «The role of concomitant diseases in postoperative complications risk stratification — STOPRISK»: study protocol. *Ann Crit Care /Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2022; (4): 24–35. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-4-24-35.
 15. *Jammer I., Wickboldt N., Sander M., Smith A., Schultz M.J., Pelosi P., Leva B., et al.* Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol*. 2015; 32 (2): 88–105. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000118. PMID: 25058504.
 16. *Farag E., Liang L., Mascha E.J., Ezell J., Maheshwari K., Esa W.A.S., et al.* Association between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and postoperative delirium. *Anesthesiology*. 2020; 133 (1): 119–132. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003329. PMID: 32349070.
 17. *Farag E., Sessler D.I., Ebrahim Z., Kurz A., Morgan J., Ahuja S., Maheshwari K., et al.* The renin-angiotensin system and the brain: new developments. *J Clin Neurosci*. 2017; 46: 1–8. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.08.055. PMID: 28890045.
 18. *Ohrui T., Tomita N., Sato-Nakagawa T., Matsui T., Maruyama M., Niwa K., Arai H., et al.* Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology*. 2004; 63 (7): 1324–1325. DOI: 10.1212/01.wnl.0000140705.23869.e9. PMID: 15477567.
 19. *Carson J.A., Turner A.J.* Beta-amyloid catabolism: roles for neprilysin (NEP) and other metallopeptidases? *J Neurochem*. 2002; 81 (1): 1–8. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.00855.x. PMID: 12067222.
 20. *Mogi M., Li J.M., Iwanami J., Min L.J., Tsukuda K., Iwai M., Horiuchi M.* Angiotensin II type-2 receptor stimulation prevents neural damage by transcriptional activation of methyl methanesulfonate sensitive 2. *Hypertension*. 2006; 48 (1): 141–148. DOI: 10.1161/01.HYP.0000229648.67883.f9. PMID: 16769992.
 21. *Cassis P., Conti S., Remuzzi G., Benigni A.* Angiotensin receptors as determinants of life span. *Pflugers Arch*. 2010; 459 (2): 325–332. DOI: 10.1007/s00424-009-0725-4. PMID: 19763608.
 22. *Labandeira-Garcia J.L., Rodriíguez-Perez A.I., Garrido-Gil P., Rodríguez-Pallares J., Lanciego J.L., Guerra M.J.* Brain renin-angiotensin system and microglial polarization: implications for aging and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9: 129. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00129. PMID: 28515690.
 23. *Xu Yuan, Xu Yazhoi., Wang Yurong, Wang Yunjie, He L., Jiang Z., Huang Z., et al.* Telmisartan prevention of LPS-induced microglia activation involves M2 microglia polarization via CaMKK β -dependent AMPK activation. *Brain Behav Immun*. 2015; 50: 298–313. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.07.015. PMID: 26188187.
 24. *Fogari R., Mugellini A., Zoppi A., Derosa G., Pasotti C., Fogari E., Preti P.* Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2003; 17 (11): 781–785. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001613. PMID: 14578918.
 25. *Tedesco M.A., Ratti G., Mennella S., Manzo G., Grieco M., Rainone A.C., Iarussi D., et al.* Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1999; 12 (11 Pt 1): 1130–1134. DOI: 10.1016/s0895-7061(99)00156-9. PMID: 10604491.
 26. *Noda M., Kariura Y., Pannasch U., Nishikawa K., Wang L., Seike T., Ifuku M., et al.* Neuroprotective role of bradykinin because of the attenuation of pro-inflammatory cytokine release from activated microglia. *J Neurochem*. 2007; 101 (2): 397–410. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04339.x. PMID: 17402969.
 27. *Bramley P., McArthur K., Blayney A., McCullagh I.* Risk factors for postoperative delirium: an umbrella review of systematic reviews. *Int J Surg*. 2021; 93: 106063. DOI: 10.1016/j.ijsu.2021.106063. PMID: 34411752.
 28. *Jiang X., Chen D., Lou Y., Li Z.* Risk factors for postoperative delirium after spine surgery in middle- and old-aged patients. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29 (5): 1039–1044. DOI: 10.1007/s40520-016-0640-4. PMID: 27766513.
 29. *Oosthuizen D., Sturrock E.D.* Exploring the impact of ACE inhibition in immunity and disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2022; 2022: 9028969. DOI: 10.1155/2022/9028969. PMID: 36016727.
 30. *Kheterpal S., Khodaparast O., Shanks A., O'Reilly M., Tremper K.K.* Chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker therapy combined with diuretic therapy is associated with increased episodes of hypotension in noncardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008; 22 (2): 180–186. DOI: 10.1053/j.jvca.2007.12.020. PMID: 18375317.
 31. *Turan A., You J., Shiba A., Kurz A., Saager L., Sessler D.I.* Angiotensin converting enzyme inhibitors are not associated with respiratory complications or mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2012; 114 (3): 552–560. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182416faf. PMID: 22253266.
 32. *Railton C.J., Wolpin J., Lam-McCulloch J., Belo S.E.* Renin-angiotensin blockade is associated with increased mortality after vascular surgery. *Can J Anaesth*. 2010; 57 (8): 736–744. DOI: 10.1007/s12630-010-9330-4. PMID: 20524103.
 33. *Ishikawa S., Griesdale D.E.G., Lohser J.* Acute kidney injury after lung resection surgery: incidence and perioperative risk factors. *Anesth Analg*. 2012; 114 (6): 1256–1262. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31824e2d20. PMID: 22451594.
 34. *Nielson E., Hennrikus E., Lehman E., Mets B.* Angiotensin axis blockade, hypotension, and acute kidney injury in elective major orthopedic surgery. *J Hosp Med*. 2014; 9 (5): 283–288. DOI: 10.1002/jhm.2155. PMID: 24464761.
 35. *Заболотских И.Б., Трэмбач Н.В., Магомедов М.А., Краснов В.Г., Черниченко Л.Ю., Шевырев С.Н., Попов А.С. с соавт.* Возможности предоперационной оценки риска неблагоприятного исхода абдоминальных операций: предварительные результаты многоцентрового исследования STOPRISK. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2020; (4): 12–27. [Zabolotskikh I.B., Trembach N.V., Magomedov M.A., Krasnov V.G., Cherniyenko L.Yu., Shevryev S.N., Popov A.S., et al. Possibilities of preoperative assessment of the risk of an adverse outcome after abdominal surgery: preliminary results of the multicenter STOPRISK study. *Ann Crit Care /Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova*. 2020; (4): 12–27. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-12-27.

Поступила 09.03.2023
Принята 06.09.2023