

Zastosowanie beta-adrenolityków w okresie okołoperacyjnym

Beta-adrenolytics in the perioperative period

Marcin Welnicki, Artur Mamcarz

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Konsultacja pacjenta obciążonego schorzeniami układu sercowo-naczyniowego przed zabiegiem operacyjnym często jest dla lekarza wyzwaniem. Trudność dotyczy nie tylko właściwej oceny ryzyka potencjalnych powikłań, ale często również modyfikacji farmakoterapii. W niniejszym artykule autorzy omawiają zasady i kontrowersje dotyczące okołoperacyjnego zastosowania beta-adrenolityków. Leki te z jednej strony obniżają ryzyko wystąpienia zawału i zaburzeń rytmu serca, z drugiej jednak mogą (niewłaściwie stosowane) zwiększać całkowitą śmiertelność okołoperacyjną oraz ryzyko wystąpienia udaru mózgu. Wyniki wielu badań klinicznych i metaanaliz są rozbieżne, a w aktualnych wytycznych wskazuje się na konieczność dalszych badań.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (3), 139–143

Słowa kluczowe: ryzyko okołoperacyjne, beta-adrenolityki, powikłania sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

It is often very complicated to consult patients with coexisting cardiovascular diseases before surgery. It is not only if to operate, but also how to treat before surgery. In this article authors indicate some controversy as far as the use of beta-adrenolytics in the perioperative period are concern. Results of studies are inconclusive; some indicates reduction of risk of myocardial infarction and arrhythmias, other the increase of the risk of death and stroke. Latest guidelines advises physicians well thought decisions to be made and shows the need for feather investigations.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (3), 139–143

Key words: perioperative risk, beta-adrenolytic, cardiovascular events

WPROWADZENIE

Według szacunkowych danych statystycznych rocznie w Europie przeprowadza się około 19 mln

dużych zabiegów chirurgicznych [1]. Około 30% z tych procedur dotyczy pacjentów w istotny sposób obciążonych kardiologicznie, wiąże się więc z wysokim potencjalnym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym [1]. Dane ogólnoswiatowe wskazują, że częstość występowania powikłań w okresie pooperacyjnym wynosi 7–11%, a umieralność w ich wyniku — 0,8–1,5% [1]. Dane te

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz
III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
II Wydział Lekarski
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Kondratowicza 8, 03–242 Warszawa
e-mail: a.mamcarz@3med.pl

dotyczą operacji niekardiologicznych. Powikłania sercowo-naczyniowe stanowią 42% wszystkich powikłań stwierdzanych w okresie okołoperacyjnym [1]. Wskazuje to na konieczność wnikliwej oceny zarówno wskazań do danego zabiegu, jak i stanu klinicznego pacjenta oraz często weryfikacji i modyfikacji schematu farmakoterapii stosowanego w okresie okołoperacyjnym. Konsultacja internistyczna lub kardiologiczna pacjentów przed planowymi, a zwłaszcza wykonywanymi w trybie pilnym, zabiegami jest często zadaniem trudnym. Pomocnym narzędziem w takiej sytuacji są aktualne europejskie i amerykańskie wytyczne, jednak także te dokumenty nie zawierają wszystkich, jednoznacznych odpowiedzi i nie przewidziano w nich wszystkich możliwych sytuacji klinicznych [1, 2]. Poruszane zagadnienie jest złożone i obszerne, dlatego autorzy niniejszego artykułu skupili się tylko na omówieniu roli beta-adrenolityków w okresie okołoperacyjnym, z uwzględnieniem podstawowych zasad stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego konsultowanych pacjentów.

JAK OSZACOWAĆ RYZYKO OKOŁOPERACYJNE?

Ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym jest zagadnieniem złożonym, można jednak wyróżnić trzy główne, decydujące czynniki: rodzaj operacji, tryb przeprowadzenia zabiegu oraz obciążenia pacjenta [1]. Odnosząc się do ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału serca w okresie 30 dni od operacji, zabiegi można podzielić na trzy grupy [3]. Niskim ryzykiem (< 1%) są obarczone zabiegi powierzchowne (np. usunięcie znamienia skórniego itp.), dentystryczne, małe zabiegi urologiczne, ginekologiczne oraz ortopedyczne, zabiegi okulistyczne, a także operacje piersi, operacje rekonstrukcyjne i operacyjne udrażnianie tętnic szyjnych u pacjentów bez objawów [1, 3]. Ryzyko pośrednie (1–5%) dotyczy dużych zabiegów ginekologicznych, ortopedycznych i urologicznych, chirurgii głowy i szyi, zabiegów neurochirurgicznych, małych zabiegów torakochirurgicznych, transplantacji nerki, wewnątrznaczyniowego zaopatrzenia tętniaków, plastyki tętnic obwodowych, udrożnienia tętnic szyjnych u pacjentów z objawami, a także operacji wewnątrztrzewnowych (splenektomia, cholecystektomia) [1, 3]. Natomiast wysokim, ponad 5-procentowym, ryzykiem cechują się między innymi: operacja perforacji jelit, zabiegi na dwunastnicy i trzustce, całkowite usunięcie pęcherza moczowego, otwarte (inne niż wewnątrznaczyniowe) operacje na aorcie, usunię-

cie płuca, przelyku czy nadnerczy [1, 3]. Należy zaznaczyć, że ryzyko związane z typem zabiegu nie zależy od ewentualnych obciążeń kardiologicznych operowanego pacjenta [1, 3].

Tryb, w jakim przeprowadza się zabieg chirurgiczny, jest w oczywisty sposób związany z ryzykiem powikłań — zabiegi planowe są bezpieczniejsze od zabiegów przeprowadzanych ze wskazań pilnych. W tym kontekście warto więc przypomnieć anesteziologiczną klasyfikację *American Society of Anesthesiologists* (ASA): klasa I — pacjent całkowicie zdrowy, klasa II — współistnieją schorzenia ogólnoustrojowe o umiarkowanym stopniu zaawansowania, klasa III — schorzenia ogólnoustrojowe o ciężkim stopniu zaawansowania, które jednak nie powodują niewydolności narządowej, klasa IV — pacjent przewlekłe niewydolny, pozostający w ciągłym zagrożeniu życia ze względu na zaawansowanie schorzenia ogólnoustrojowego oraz klasa V — pacjent umierający, z przewidywanym czasem przeżycia do 24 godzin (niezależnie od leczenia zabiegowego) [1]. Klasyfikacja ASA jest jednym z elementów całościowej klinicznej oceny ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, zdefiniowanych jako śródoperacyjny lub pooperacyjny zawał serca albo zatrzymanie krążenia. Narzędziem służącym do oceny tego ryzyka jest model zaproponowany przez *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP) [1–2, 4]. W tym modelu zakłada się ocenę następujących zmiennych: typu operacji, statusu funkcjonalnego pacjenta (niezależny czy całkowicie zależny od innych osób), wydolności nerek (stężenie kreatyniny > 1,5 mg/dl), klasy ASA oraz wieku chorego [1–2, 4]. Alternatywą dla modelu NSQIP jest wskaźnik Lee, który — na podstawie oceny obecności pięciu zmiennych klinicznych — pozwala określić wysokość ryzyka wystąpienia nie tylko zgonu z powodu zawału serca, ale również całkowitego bloku przewodzenia oraz zatorowości płucnej [1, 5]. Wskaźnik uwzględnia: obecność choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, udaru mózgu/przejściowego napadu niedokrwiennego (TIA, *transient ischaemic attack*) w wywiadach, zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny > 2,0 mg/dl lub szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 60 ml/min/m²) oraz cukrzycę leczonej insuliną [1, 5].

Wymienione wyżej metody szacowania ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w okresie okołoperacyjnym oczywiście nie są idealne, pozwalają jednak nakreślić tło problemu. Na ich podstawie często łatwiej podjąć decyzję o zakwalifikowaniu lub

niezakwalifikowaniu pacjenta do danego zabiegu, jak również o ewentualnej modyfikacji lub uzupełnieniu farmakoterapii.

BETA-ADRENOLITYKI — AKTUALNA WYKŁADNIA EUROPEJSKICH WYTYCZNYCH

Podstawowym przesłaniem aktualnych wytycznych jest zalecenie, aby w przypadku pacjentów przewlekłe przyjmujących beta-adrenolityki leków tych nie odstawiać w okresie okołoperacyjnym [1]. Zaleceniu temu przypisano klasę IB i dotyczy ono przede wszystkim pacjentów po zawale serca, ze stabilną chorobą niedokrwinną serca, przewlekłą niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu serca lub nadciśnieniem tętniczym [1]. Komunikat jest klarowny i wydaje się w pełni uzasadniony — zabieg operacyjny wiąże się ze stresem, który w przypadku przełamania przewlekłej blokady receptorów beta może mieć bardzo niebezpieczne konsekwencje. Zwraca jednak uwagę poziom zaleceń — B, nie zaś A, nadal więc istnieje potrzeba prowadzenia dużych badań klinicznych dotyczących tego zagadnienia [1].

Kolejne trzy zalecenia mają klasę IIbB i wymagają dodatkowego komentarza [1].

- 1) w przypadku pacjentów poddawanych operacjom wysokiego ryzyka, u których stwierdza się przynajmniej dwa kliniczne czynniki ryzyka (wg wskaźnika Lee), należy rozważyć wdrożenie beta-adrenolityku;
- 2) wdrożenie beta-adrenolityku należy rozważyć również u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową lub cechami niedokrwienia mięśnia sercowego;
- 3) jeśli podejmuje się decyzję o wdrożeniu beta-adrenolityku, to należy rozważać przede wszystkim wybór atenololu lub bisoprololu.

Całość obrazu uzupełnia zalecenie klasy IIIB, zgodnie z którym beta-adrenolityków nie należy włączać w przypadku operacji niskiego ryzyka ani rozpoczynać leczenia od dużych dawek leków z tej grupy [1].

W komentarzu do wskazań dotyczących włączenia beta-blokady, poza warunkami przedstawionym w powyższych punktach, autorzy wytycznych wyraźnie zaznaczają, że terapię należy rozpocząć od małych dawek leku i przynajmniej 2 dni przed zabiegiem (optymalnie 30 dni przed zabiegiem) [1]. Autorzy amerykańskich wytycznych są w tej kwestii znacznie bardziej zasadniczy, uznając włączenie beta-adrenolityków w dniu operacji za szkodliwe (zalecenia IIIB) [2]. Wydłużenie czasu od włączenia leku do operacji umożliwi lekarzowi korektę dawki, o której powinny decydować spoczynkowe war-

tości rytmu serca (docelowo 60–70/min) oraz skurczowego ciśnienia tętniczego (> 100 mm Hg) [1].

KONTROWERSJE

Mimo na pierwszy rzut oka klarownej wykładni wytycznych stosowanie beta-adrenolityków w okresie okołoperacyjnym wciąż budzi pewne kontrowersje [6]. Pierwszymi badaniami dotyczącymi omawianego problemu były McSPI (*The Multicenter Study of Perioperative Ischemia*) z 1996 roku oraz DECREASE I (*The Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group I*) z 1999 roku [7, 8]. Pierwsze dotyczyło atenololu, drugie — bisoprololu. W obu zastosowanie beta-adrenolityków w okresie okołoperacyjnym skutkowało wymiernymi korzyściami klinicznymi. Atenolol pozwalał na ograniczenie umieralności oraz obniżenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem w 2-letniej obserwacji [7]. Stosowanie bisoprololu z kolei wiązało się z około 30-procentowym obniżeniem ryzyka względnego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału serca w 30-dniowym okresie pooperacyjnym [8]. Jednak oba badania skrytykowano za błędy metodologiczne [6]. W aktualnych wytycznych europejskich zaznacza się, że w konstrukcji zaleceń nie brano pod uwagę żadnego z badań z rodziny DECREASE [1]. Nasuwa się zatem komentarz, że — mimo wykluczenia z analizy krytykowanych badań jednoznacznie wskazujących na korzyści z zastosowania bisoprololu w okresie okołoperacyjnym — ogólny wydźwięk pozostałych obserwacji nie uległ istotnej zmianie, a bisoprolol pozostaje jedną z dwóch zalecanych, wymienionych w wytycznych z nazwy, częsteczek.

Kontrowersje dotyczące zastosowania beta-adrenolityków w okresie okołoperacyjnym są zresztą związane nie tylko z dyskusją na temat istnienia i skali potencjalnych korzyści, ale również z obserwowanymi w niektórych badaniach ciężkimi działaniami niepożądanymi. W badaniach DIPOM i MaVS (*Metoprolol after Vascular Surgery*), obu dotyczących metoprololu, nie zaobserwowano korzyści z wdrożenia leczenia, stwierdzono natomiast wyższe ryzyko hipotensji oraz bradykardii [9, 10]. Z kolei w badaniu POISE stosowanie metoprololu w okresie okołoperacyjnym wiązało się z jednej strony z istotnym obniżeniem ryzyka wystąpienia zawału serca, konieczności angioplastyki wieńcowej oraz migotania przedsionków, z drugiej zaś z wyższym ryzykiem zgonu oraz udaru mózgu. Autorzy badania POISE ponownie obserwowali tendencję do bradykardii i hipotensji [11]. Zacytowane

wyżej trzy badania wskazujące na zagrożenia związane ze stosowaniem beta-adrenolityków w okresie okołoperacyjnym również skrytykowane — w każdym z nich podawanie leku wdrażano w dniu operacji (w przypadku MaVS 2 godziny przed zabiegiem, w przypadku POISE bezpośrednio przed zabiegiem), a także stosowano duże, „nasycające” dawki leków [6, 9–11]. Są to zatem dokładnie te działania, które się odradza zarówno w europejskich, jak i amerykańskich wytycznych [1, 2]. Znow pojawia się przewrotna konkluzja, że mimo negatywnych skutków stosowania metoprololu w dawce nasycającej (w przypadku POISE nawet 400 mg metoprololu w dniu operacji!) obserwowano również efekty pozytywne.

Obserwowane działania niepożądane mogą być także związane z wyborem leku i jego selektywnością względem receptorów beta₁. Ashes i wsp. [12], w grupie ponad 40 tys. pacjentów powyżej 50. roku życia poddawanych zabiegom niekardiochirurgicznym i nieneurochirurgicznym, porównywali efekty stosowania bisoprololu z metoprololem i atenololem [12]. Badanie miało charakter kohortowy; udar mózgu w ciągu 7 dni od zabiegu wystąpił u 0,2% pacjentów otrzymujących beta-adrenolityki w okresie okołoperacyjnym — w grupie przyjmującej bisoprolol wyraźnie rzadziej niż w przypadku podawania metoprololu lub atenololu (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 0,20; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*], 0,04–0,91) [12].

W aktualnych wytycznych europejskich również wskazuje się na zasadność preferowania cząsteczek wysoce selektywnych wobec receptorów beta₁ i pozbawionych istotnej, wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej [1].

Ze względu na rozbieżności wyników badań klinicznych w celu wyjaśnienia kontrowersji wykonuje się metaanalizy. Autorzy aktualnych wytycznych odwołują się do kilku z nich — w części z tych metaanaliz wykazano wpływ beta-adrenolityków na obniżenie ryzyka okołoperacyjnego niedokrwienia mięśnia sercowego oraz zawału serca, w innych jednak zależności takiej nie zaobserwowano [1]. Warto również wspomnieć o metaanalizie Blessbergera i wsp. [13], która nie została uwzględniona w aktualnych wytycznych *European Society of Cardiology* [1]. Zawarto w niej 36 badań dotyczących operacji niekardiochirurgicznych. Autorzy zaobserwowali wzrost ryzyka zgonu (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 1,27; 95% CI 1,01–1,59; liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego [NNTH, *number needed to harm*] 189) oraz wystąpienia incydentów naczyniowo-mózgowych (RR 2,09;

95% CI 1,14–3,82; NNTH 255), ale jakość dowodów była niska [13]. Jednocześnie zaobserwowano istotną redukcję ryzyka wystąpienia zawału serca (RR 0,73; 95% CI 0,61–0,87; NNTB 72), niedokrwienia mięśnia sercowego (RR 0,43; 95% CI 0,27–0,70; NNTB 7) oraz wystąpienia nadkomorowych zaburzeń rytmu serca (RR 0,72; 95% CI 0,56–0,92; liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia 1 korzystnego punktu końcowego [NNTB, *number needed to benefit*] 111) [13]. Dowody obniżenia ryzyka zawału serca i wystąpienia zaburzeń rytmu serca miały wysoką jakość; w przypadku niedokrwienia mięśnia sercowego jakość ta była średnia [13]. Konkludując wyniki badania, autorzy pytają, czy potencjalne zyski ze stosowania beta-adrenolityków w okresie okołoperacyjnym są warte podjęcia ryzyka wystąpienia działań niekorzystnych [13]. Różnica w jakości dowodów oraz relacja między NNTH i NNTB uniemożliwia bezkrytyczne skreślenie beta-adrenolityków z listy leków potencjalnie korzystnych w okresie okołoperacyjnym.

PODSUMOWANIE

Beta-adrenolityki są grupą leków stosowaną od wielu lat w wielu schorzeniach kardiologicznych. Ich korzystny wpływ na rokowanie pacjentów po zawale serca, z nadciśnieniem tętniczym czy przewlekłą niewydolnością serca udowodniono wystarczająco, aby nie poddawać go w wątpliwość. Zabieg operacyjny zawsze jest jednak stresem dla organizmu, w ramach którego dochodzi do poważnego zachwiania homeostazy — efekty działania wielu leków, w tym beta-adrenolityków, w takich warunkach mogą być trudne do przewidzenia. Wydaje się, że właśnie na to wskazują rozbieżne wyniki badań dotyczących zastosowania leków z tej grupy w okresie okołoperacyjnym, przeprowadzonych w ostatnich dwóch dekadach. Stanowisko w aktualnych wytycznych europejskich dotyczących tego zagadnienia jest wyważone. Z jednej strony odstawianie beta-adrenolityków u pacjentów przewlekłe stosujących te leki w okresie okołoperacyjnym jest bezzasadne, a wręcz może być szkodliwe. Z drugiej jednak strony wdrażanie beta-adrenolityków u pacjentów wcześniej ich niestosujących musi być dokonywane rozsądnie — pod warunkiem możliwości optymalizacji dawki leku (ze względu na potencjalne ryzyko hipotensji lub bradykardii) oraz jedynie w wyselekcjonowanych grupach chorych obciążonych najwyższym ryzykiem klinicznym powikłań sercowo-naczyniowych. Wyrażna jest również potrzeba prowadzenia dalszych badań w zakresie tego zagadnienia.

PIŚMIENNICTWO

1. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. i wsp. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2383–2431. doi:10.1093/eurheartj/ehu282.
2. Wijeysondera D.N., Duncan D., Nkonde-Price C. i wsp. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 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: 2406–2425. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.939.
3. Gance L.G., Lustik S.J., Hannan E.L. i wsp. The surgical mortality probability model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann. Surg.* 2012; 255: 696–702.
4. Gupta P.K., Gupta H., Sundaram A. i wsp. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation* 2011; 124: 381–387.
5. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. i wsp. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043–1049.
6. Mistry R., Walker D. Perioperative beta-blockade: might the baby go out with the bath water? *Clin. Med.* 2014; 14: 604–607. doi: 10.7861/clinmedicine.14-6-604.
7. Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Tateo I.; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1713–1720.
8. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. i wsp. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1789–1794.
9. Juul A.B., Wetterslev J., Gluud C. i wsp. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *Br. Med. J.* 2006; 332: 1482.
10. Yang H., Raymer K., Butler R., Parlow J., Roberts R. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am. Heart J.* 2006; 152: 983–990.
11. Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S. i wsp. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–1847.
12. Ashes C., Judelman S., Wijeysondera D.N. i wsp. Selective b1-antagonism with bisoprolol is associated with fewer postoperative strokes than atenolol or metoprolol: a single-center cohort study of 44,092 consecutive patients. *Anesthesiology* 2013; 119: 777–787.
13. Blessberger H., Kammler J., Domanovits H. i wsp. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 9: CD004476.