Nowe dane dotyczące stosowania beta-adrenolityków w okresie okołooperacyjnym – wyniki badania POISE

Commentary to the article:
POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839-47.

Małgorzata Buksińska-Lisik

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Kardiol Pol 2008; 66: 915-916

Zawał serca w przebiegu operacji niekardiochirurgicznych jest najczęściej następstwem zwiększonego zapotrzebowania mięśnia serca na tlen w odpowiedzi na wyrzut katecholamin. Ta burza hormonalna skutkuje przyspieszeniem częstotliwości rytmu serca, wzrostem ciśnienia tętniczego i stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w okresie okołooperacyjnym. Wydaje się zatem, że beta-adrenolityki, ingerując w ten mechanizm, mogą zapobiegać kardiologicznym powikłaniom okresu okołooperacyjnego. Wyniki publikowanych dotąd prac są rozbieżne. Część z nich donosi o istotnej redukcji poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie stosowania beta-adrenolityków, inne publikacje tej korzyści nie wymieniają.

Autorzy omawianego artykułu przedstawili wyniki badania POISE (*Perioperative Ischemic Evaluation*), w którym na dużej grupie chorych oceniano wyniki stosowania bursztynianu metoprololu o przedłużonym uwalnianiu w okresie okołooperacyjnym. Badaniem objęto 8351 chorych ze 190 szpitali w 23 krajach. Rekrutacja do badania odbywała się w latach 2002–2007. Do badania włączano chorych powyżej 45. roku życia, którzy spełniali co najmniej jedno z poniższych kryteriów: rozpoznana choroba wieńcowa, przebyty udar mózgu, choroba tętnic obwodowych, hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca w ciągu minionych 3 lat, zabieg operacyjny z zakresu dużej chirurgii naczyniowej. Włączano także chorych z trzema spośród siedmiu wyznaczonych czynników ryzyka: wiek >70 lat, cukrzyca, rozpoznana niewydolność serca, przemijające ataki niedokrwienne (TIA) w wywiadzie, kreatynina >175 µmol/l, operacje w obrębie klatki piersiowej lub wewnątrzotrzewnowe, operacje w trybie pilnym. Do badania nie włączano chorych z częstotliwością rytmu serca <50/min, blokiem przedsionkowo-komorowym (AV) II i III°, astmą oskrzelową, po rewaskularyzacji chirurgicznej (CABG), a także przewlekle leczonych beta-adrenolitykami oraz poddawanych operacjom niskiego ryzyka.

Chorych randomizowano do dwóch grup: otrzymujących bursztynian metoprololu o przedłużonym uwalnianiu *vs* placebo. Pierwszą dawkę 100 mg badanego leku podawano 2–4 godz. przed operacją. Warunkiem podania tej dawki była HR ≥50/min i skurczowe ciśnienie tętnicze (BPs) ≥100 mmHg. Jeśli w ciągu 6 godz. po operacji czynność serca przyspieszała powyżej 80/min i BPs wzrastało powyżej 100 mmHg, chory otrzymywał kolejną dawkę leku (100 mg). Jeśli takiej potrzeby nie było, chory wymienioną dawkę otrzymywał planowo 6 godz. po operacji – jako pierwszą pooperacyjną dawkę. Drugą dawkę pooperacyjną, tj. 200 mg metoprololu, podawano po kolejnych 12 godz. i odtąd chory codziennie przez 30 dni otrzymywał 200 mg metoprololu lub placebo. Osoby, które nie mogły przyjmować leku doustnie, otrzymywały go dożylnie (np. 4 × 15 mg/60 min). Wszystkim chorym wykonywano rutynowo EKG oraz oznaczenie troponiny (Tn) lub izoenzymu MB kinazy kreatynowej (CK-MB) w okresie 6–12 godz. po operacji, a następnie w pierwszej i drugiej dobie oraz po 30 dniach od zabiegu. Dodatkowe oznaczenia wykonywano w zależności od potrzeby klinicznej.

W obydwu grupach częstość występowania choroby wieńcowej była podobna (43,3% w grupie otrzymującej metoprolol *vs* 42,7% w grupie placebo). Nie stwierdzono także różnic pomiędzy grupami w częstości występowania cukrzycy, udaru mózgu i niewydolności nerek. W analizowanej grupie istotną część zabiegów stanowiły operacje z zakresu dużej chirurgii naczyniowej (36,0% w grupie

Adres do korespondencji:
lek. med. Małgorzata Buksińska-Lisik, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel.: +48 22 823 47 50, e-mail: mb-l@o2.pl

otrzymującej metoprolol oraz 35,6% w grupie placebo), zabiegi wewnątrzotrzewnowe (21,3% w grupie otrzymującej metoprolol i 22,2% w grupie placebo) oraz operacje ortopedyczne (ok. 21% w każdej z grup). Większość operacji odbywała się w trybie planowym, a zabiegi w trybie pilnym stanowiły zaledwie 10,5% operacji w każdej grupie. Leczenie farmakologiczne w okresie przedoperacyjnym było w obydwu grupach podobne: aspiryna – ok. 36%, heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH) lub niefrakcjonowana (UFH) – ok. 9%, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) lub antagoniści receptora angiotensyny (ARB) – ok. 44%, statyny – ok. 32%, diuretyki – ok. 20%. Nie stwierdzono także różnic w stosowanych metodach znieczulenia pomiędzy obydwoma grupami.

Pierwotny punkt końcowy stanowiła łączna liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonych zgonem zawałów serca i niezakończonych zgonem zatrzymań krążenia. Tak zdefiniowany złożony punkt końcowy wystąpił rzadziej w grupie leczonej metoprololem niż placebo (5,8 *vs* 6,9%, p=0,0399), co wynikało głównie ze zmniejszenia liczby zawałów serca w grupie leczonej metoprololem (4,2 *vs* 5,7%, p=0,0017; HR –0,73), a różnice zaczęły być widoczne już po kilku dniach od operacji. Stosowanie metoprololu przyczyniło się także do zmniejszenia liczby rewaskularyzacji wieńcowych (0,3 *vs* 0,6%, p=0,0123) oraz liczby epizodów migotania przedsionków (2,2 *vs* 2,9%, p=0,0435). Niestety, pomimo opisanych powyżej korzyści w grupie leczonej metoprololem częściej występowały epizody zastoinowej niewydolności serca (3,2 *vs* 2,8%, p=0,3005; HR 1,14) oraz udar mózgu (1,0 *vs* 0,5%, p=0,0053; HR 2,17). Spośród 60 udarów zarejestrowanych w grupie leczonej metoprololem 49 określono jako niedokrwienne, 3 jako krwotoczne, odnośnie do pozostałych 8 nie poznano mechanizmu. Większość chorych, którzy doświadczyli udaru w okresie pooperacyjnym, w konsekwencji uległa trwałemu kalectwu i wymagała pomocy w wykonywaniu codziennych czynności. Największe wątpliwości dotyczące stosowania beta-adrenolityków w okresie okołooperacyjnym rodzą się po analizie częstości zgonów. W grupie leczonej metoprololem odnotowano większą częstość zgonów (3,1 *vs* 2,3%, p=0,0317; HR 1,33), zarówno z przyczyn sercowo-naczyniowych (1,8 *vs* 1,4%, p=0,13), jak i pozostałych (1,3 *vs* 0,9%, p=0,11). Analizując przyczyny zgonów, wykazano, że istotna statystycznie różnica dotyczyła liczby zgonów z powodu sepsy i zakażeń, do których częściej dochodziło w grupie leczonej metoprololem. W grupie leczonej metoprololem znacznie częściej występowała także istotna klinicznie hipotonia (15,0 *vs* 9,7%, p <0,001) oraz bradykardia (6,6 *vs* 2,4%, p <0,001).

Wyniki przedstawionego badania wskazują, że stosowanie w okresie okołooperacyjnym bursztynianu metoprololu o powolnym uwalnianiu w porównaniu z placebo zmniejsza ryzyko zawału serca, liczbę koniecznych rewaskularyzacji wieńcowych i epizodów migotania przedsionków w trakcie 30-dniowej obserwacji. Należy jednak zauważyć, że jednocześnie zwiększa się ryzyko istotnej klinicznie hipotonii i bradykardii oraz udaru mózgu i zgonu. Zdaniem autorów prowokowana przez metoprolol hipotonia sprzyja rozwojowi zakażeń wewnątrzszpitalnych. Natomiast brak tachykardii, która stanowi jeden z objawów sepsy, opóźnia jej rozpoznanie i leczenie. Poza tym farmakologiczna blokada uniemożliwia prawidłową odpowiedź hemodynamiczną na sepsę, która tym samym staje się zdecydowanie częstszą przyczyną zgonów niż w grupie placebo. Autorzy konkludują, że stosowanie beta-adrenolityków w okresie okołooperacyjnym raczej pozwala na wybór rodzaju powikłań, niż przyczynia się do zmniejszenia ich częstości czy istotności. W pracy przedstawiono także metaanalizę kilku badań z zastosowaniem różnych dawek beta-adrenolityków w okresie okołooperacyjnym, która przyniosła wnioski spójne z wynikami badania POISE. Autorzy pominęli jednak niektóre prace, m.in. Poldermansa, których to wyniki przyczyniły się w dużej mierze do rozpowszechnienia stosowania beta-adrenolityków w okresie okołooperacyjnym i stanowią podstawę standardów *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) w tym względzie. Opublikowane w 2007 r. zalecenia ACC/AHA uwzględniają stosowanie beta-adrenolityków w trakcie operacji naczyniowych u chorych wysokiego ryzyka, przy czym zalecają rozpoczynanie terapii znacznie wcześniej (*days to weeks*) niż autorzy badania POISE. Wydaje się, że włączenie metoprololu od razu w dość dużej dawce zaledwie 2–4 godz. przed zabiegiem może być przyczyną zaburzeń hemodynamicznych i po części odpowiadać za niekorzystne wyniki omawianej pracy. Dalsze badania z pewnością przyczynią się do wyjaśnienia tych wątpliwości i prawdopodobnie znajdą odzwierciedlenie w kolejnych wytycznych postępowania w trakcie operacji niekardiochirurgicznych.

Leki beta-adrenolityczne w ochronie okołooperacyjnej – tak, ale nie u wszystkich

dr n. med. Wojciech Braksator[1], dr n. med. Witold Pikto-Pietkiewicz[2]

[1] Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, Warszawa
[2] Oddział Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Wojewódzki Szpital Bródnowski, Warszawa

Najczęstszym powikłaniem sercowo-naczyniowym w okresie okołooperacyjnym jest ostry zawał serca. Okołozabiegowa opieka kardiologiczna ma na celu oszacowanie ryzyka oraz optymalizację postępowania okołooperacyjnego wobec chorego, przede wszystkim poprzez identyfikację i modyfikację określonych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W ciągu ostatnich lat nacisk został przesunięty z inwazyjnego leczenia istotnych hemodynamicznie zwężeń w tętnicach wieńcowych na farmakologiczną prewencją niedokrwienia mięśnia sercowego oraz stabilizację blaszki miażdżycowej. Ze względu na odrębności patogenetyczne okołooperacyjnego zawału serca szczególną rolę przypisuje się stosowaniu leków beta-adrenolitycznych (LBA). Pojawiające się w ostatnich latach wyniki badań obserwacyjnych i badań z randomizacją dotyczących zastosowania LBA w prewencji okołooperacyjnych incydentów sercowych nie są jednoznaczne [1–4]. Kolejne wątpliwości co do szerokiego wykorzystania LBA w prewencji okołooperacyjnej przynosi komentowane badanie POISE (*Perioperative Ischemic Evaluation*).

W badaniu POISE wzięło udział 8351 osób kwalifikowanych do operacji, z chorobą sercowo-naczyniową lub klinicznymi czynnikami ryzyka powikłań wg skali RCRI (*Revised Cardiac Risk Index*). W badaniu wykazano korzystny wpływ dużej dawki metoprololu o powolnym uwalnianiu na ryzyko zawału serca (4,2% w grupie metoprololu *vs* 5,7% w grupie placebo, HR=0,73; p=0,0017), jednakże – co istotne – kosztem zwiększonego (o 117%) ryzyka udaru mózgu i (o 33%) zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. Na każde 1000 osób z podobnym profilem ryzyka sercowo-naczyniowego poddawanych operacji niekardiochirurgicznej metoprolol zapobiegał: 15 zawałom serca, 3 rewaskularyzacjom wieńcowym oraz 7 nowym i klinicznie istotnym napadom migotania przedsionków. Z drugiej strony przyczyniał się do 8 zgonów, 5 udarów mózgu, 53 klinicznie istotnych epizodów niedociśnienia oraz 42 klinicznie istotnych epizodów bradykardii na każde 1000 osób leczonych. Dlaczego więc beta-adrenolityk, pomimo oczywistych przesłanek patofizjologicznych oraz uzyskanej redukcji ryzyka zawału okołooperacyjnego, nie redukuje ryzyka zgonu? Dyskutowane są różne wyjaśnienia tych sprzecznych danych. Wydaje się, że w kontekście stosowania blokady receptorów beta w okresie okołooperacyjnym szczególnie istotnymi czynnikami, mającymi wpływ na skuteczność terapii, są: rodzaj LBA, czas rozpoczęcia terapii, dawka leku, dostosowanie dawki do częstotliwości rytmu serca (ang. *heart rate,* HR) oraz oszacowane ryzyko sercowo-naczyniowe chorego.

Kilka z powyższych czynników powinno być wzięte pod uwagę w celu właściwej interpretacji wyników badania POISE. W opinii autorów komentarza zasadniczy wpływ na uzyskane wyniki mogły mieć czas wdrożenia terapii oraz dawka metoprololu. Chorzy otrzymywali lek na 2–4 godz. przed zabiegiem, a następnie przez 30 dni. W przeciwieństwie do kontroli HR, która rozpoczyna się bezpośrednio po zastosowaniu beta-adrenolityku, efekt stabilizacji blaszki miażdżycowej przypisywany tym lekom nie jest natychmiastowy. W jednym z badań wykazano, że u chorych z ostrym zawałem serca beta-bloker zmniejsza odpowiedź zapalną dopiero po 48 godz. [5]. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych, w których lek stosowany był dłużej przed operacją. W związku z powyższym uzyskaną redukcję ryzyka zawału w badaniu POISE należy przypisać jedynie zmniejszeniu zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen w wyniku działania hemodynamicznego metoprololu.

Drugą niezwykle istotną sprawą jest dawkowanie. W omawianym badaniu chorzy w pierwszym dniu (który był zarazem dniem operacji) otrzymywali łącznie 400 mg metoprololu o powolnym uwalnianiu, a następnie 200 mg przez 30 dni niezależnie od osiągniętej HR. Leczenie było przerywane jedynie wtedy, gdy HR wynosiła poniżej 45/min lub skurczowe ciśnienie tętnicze było poniżej 100 mmHg. Dla porównania, w najnowszych wytycznych amerykańskich dotyczących opieki okołooperacyjnej zaleca się osiągnięcie i utrzymanie HR w granicach 60–65/min [6]. Kombinacja bradykardii i hipotensji u chorych z grupy aktywnego leczenia w okresie okołooperacyjnym sugeruje przedawkowanie leku. Przełożyło się to na wyniki końcowe badania. Czas podania leku, wysoka dawka początkowa i związane z tym wysokie ryzyko destabilizacji hemodynamicznej z pewnością przyczyniły się do obserwowanej w badaniu POISE zwiększonej częstości udaru mózgu w grupie metoprololu.

Klinicznie istotna hipotensja, bradykardia oraz udar mózgu, także w opinii autorów badania POISE, wyjaśniają sposób, w jaki metoprolol o powolnym uwalnianiu mógł zwiększać ryzyko zgonu. Interesujący jest również fakt, że sepsa

czy infekcja były jedyną przyczyną zgonu statystycznie częściej występującą w grupie aktywnego leczenia. Wydaje się, że niedociśnienie spowodowane przez beta-adrenolityk sprzyjało rozwojowi zakażeń wewnątrzszpitalnych. Z kolei zapobieganie tachykardii w okresie okołooperacyjnym może opóźnić rozpoznanie zakażenia i co za tym idzie – rozpoczęcie leczenia, a przez to zwiększać ryzyko zgonu z tego powodu. Dodatkowo, jeśli dojdzie do zakażenia, stosowanie leków z tej grupy w zapobieganiu tachykardii uniemożliwia adekwatne zmiany hemodynamiczne konieczne do zwalczenia infekcji, a także dostarczenie antybiotyku do tkanek.

Z badania POISE jednoznacznie wynika, że rozpoczęcie stosowania długo działającego beta-adrenolityku w okresie okołooperacyjnym od dużej dawki przynosi więcej strat niż korzyści. Zdaniem autorów komentarza celowe jest stosowanie strategii stopniowego zwiększania i dobierania docelowej dawki LBA pod kontrolą HR (55–65/min) i ciśnienia tętniczego (zależnie od wieku), optymalnie w okresie kilku dni poprzedzających zabieg (o ile nie jest to zabieg pilny). Skuteczność tego typu strategii udowodnili w swoich badaniach z bisoprololem Poldermans i wsp. [3]. Także wyniki badania POISE potwierdzają konieczność indywidualnego doboru terapii dla chorego. W okresie bezpośrednio przed i po operacji istotne jest przede wszystkim zwalczanie przyczyn tachykardii (do których można zaliczyć między innymi: krwawienie, hipowolemię, nieadekwatną kontrolę bólu czy infekcję) i ostrożne sięganie po beta-adrenolityk dopiero wtedy, gdy tachykardia się utrzymuje. Z badania wynika również, że przyjęcie dolnej granicy 100 mmHg dla ciśnienia skurczowego przy stosowaniu LBA u starszych osób (połowa chorych w badaniu przekroczyła 70 lat) i z udarem mózgu w wywiadzie jest ryzykowne.

Piśmiennictwo

1. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, et al. Effect of perioperative blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006; 332: 1482.
2. Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, et al. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005; 41: 602-9.
3. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1763-9.
4. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 349-61.
5. Anzai T, Yoshikawa T, Takahashi T, et al. Early use of beta-blockers is associated with attenuation of serum C-reactive protein elevation and favorable short-term prognosis after acute myocardial infarction. *Cardiology* 2003; 99: 47-53.
6. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e159-241.