

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

dr n. med. Wojciech Braksator¹, dr n. med. Witold Pikto-Pietkiewicz²

¹Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, Warszawa

²Oddział Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Wojewódzki Szpital Bródnowski, Warszawa

Najczęstszym powikłaniem sercowo-naczyniowym w okresie okołoperacyjnym jest ostry zawał serca. Około-zabiegowa opieka kardiologiczna ma na celu oszacowanie ryzyka oraz optymalizację postępowania okołoperacyjnego 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 prewencję niedokrwienia mięśnia sercowego oraz stabilizację blaszki miażdżycowej. Ze względu na odrębności patogenetyczne okołoperacyjnego 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 okołoperacyjnych incydentów sercowych nie są jednoznaczne [1–4]. Kolejne wątpliwości co do szerokiego wykorzystania LBA w prewencji okołoperacyjnej 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 jakiegokolwiek przyczyny. Na każde 1000 osób z podobnym profilem ryzyka sercowo-naczyniowego poddawanych operacji niekardiologicznej metoprolol zapobiegał: 15 zawałom serca, 3 rewaskularyzacji 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 okołoperacyjnego, nie redukuje ryzyka zgonu? Dyskutowane są różne wyjaśnienia tych sprzecznych danych. Wydaje się, że w kontekście stosowania blokady receptorów beta w okresie okołoperacyjnym szczególnie istotnymi czynnikami, ma-

jącymi wpływ na skuteczność terapii, są: rodzaj LBA, czas rozpoczęcia terapii, dawka leku, dostosowanie dawki do częstotliwości rytmu serca (ang. *heart rate*, HR) oraz oszacowanie ryzyka 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 okołoperacyjnej zaleca się osiągnięcie i utrzymanie HR w granicach 60–65/min [6]. Kombinacja bradykardii i hipotensji u chorych z grupy aktywnego leczenia w okresie okołoperacyjnym 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 zwiększyć 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 okołoperacyjnym 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 zwalczania infekcji, a także dostarczenie antybiotyku do tkanek.

Z badania POISE jednoznacznie wynika, że rozpoczęcie stosowania długo działającego beta-adrenolityku w okresie okołoperacyjnym 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.