

Brak skuteczności leków β -adrenolitycznych w profilaktyce okołooperacyjnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyniki badań DIPOM i POBBLE

Commentary to the articles:

Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006; 332: 1482-8.

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.

Katarzyna Wołkowska

Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa

Kardiol Pol 2006; 64: 1026-1028

Zabiegi chirurgiczne przeprowadzane poza sercem wiążą się z ryzykiem okołooperacyjnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W zależności od rodzaju operacji i wyjściowego ryzyka kardiologicznego wynosi ono od <1% do >30%. Jako profilaktykę incydentów sercowo-naczyniowych wytyczne ACC/AHA zalecają stosowanie β -adrenolityków w określonych grupach chorych w okresie okołooperacyjnym, m.in. u chorych poddawanych operacjom naczyniowym. Równocześnie autorzy zaleceń przyznają, że w wielu przypadkach brakuje jednoznacznych danych potwierdzających zasadność takiego postępowania [1]. Prawdopodobnie jest ono słuszne u chorych z grupy najwyższego ryzyka kardiologicznego, jednak u chorych obciążonych mniejszym ryzykiem postępowanie takie może być wręcz szkodliwe [1, 2].

W ostatnim czasie opublikowano wyniki dwóch ważnych badań dotyczących stosowania β -adrenolityków w okresie okołooperacyjnym: *Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity* (DIPOM) i *Perioperative beta-blockade* (POBBLE). Pierwsze z nich to badanie wieloosrodkowe, z randomizacją, kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą. To pierwsza praca tego typu

obejmująca chorych z cukrzycą. Oceniano w nim wpływ metoprololu o kontrolowanej formie uwalniania podawanego w okresie okołooperacyjnym na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w obserwacji 30-dniowej i odległej (mediana 18 mies.). W badaniu uczestniczyli chorzy >39. roku życia z cukrzycą, niezależnie od sposobu jej leczenia, u których wykonywano duże operacje pozasercowe (trwające powyżej 1 godz.). Kryteriami wykluczającymi były m.in. aktualne przyjmowanie leków β -adrenolitycznych lub obecność jednoznacznych wskazań klinicznych do ich stosowania. Do badania zakwalifikowano 921 chorych. W większości należeli oni do grupy umiarkowanego ryzyka kardiologicznego operacyjnego wg wytycznych AHA/ACC [3]. Średni wiek uczestników wynosił ok. 65 lat, ok. 40% stanowiły kobiety. Cukrzyca w ponad 40% była leczona lekami doustnymi, w ok. 30% insuliną, leczenie skojarzone stosowało ok. 5% chorych. Większość chorych miała oprócz cukrzycy chorobę wieńcową lub inne czynniki ryzyka kardiologicznego w wywiadzie. Niewydolność serca miało 11% uczestników, objawową chorobę wieńcową (dławica piersiowa) 10%, zawał serca w wywiadzie

Adres do korespondencji:

Katarzyna Wołkowska, Oddział Kardiologii i Chorób Naczyń, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa, tel.: +48 22 473 53 12, e-mail: kera@data.pl

stwierdzono u 8%, rewaskularyzację w wywiadzie u 4%, nadciśnienie tętnicze u 59%. Migotanie przedsionków było obecne u 8% badanych. Większość chorych (61%) była kwalifikowana do operacji umiarkowanego lub wysokiego ryzyka: operacje ortopedyczne wykonano u 33% badanych, brzuszne u ok. 28%, neurochirurgiczne u ok. 8%, naczyniowe u 7%, ginekologiczne u 5%, torakochirurgiczne u 4%.

Uczestnicy badania otrzymywali 100 mg metoprololu w formie o kontrolowanym lub przedłużonym uwalnianiu (CR/XL) lub *placebo* od dnia operacji do maksymalnie 8 dni po zabiegu. Jeśli było to możliwe, podawano wstępną dawkę 50 mg w celu oceny tolerancji leczenia na dzień przed planowaną operacją (otrzymało ją 74% chorych z grupy metoprololu). Jeżeli tętno wynosiło 55–65/min, a skurczowe ciśnienie tętnicze >100 mmHg, podawano pół dawki metoprololu/*placebo*, jeśli wynosiło <100 mmHg lub HR <55 /min, nie podawano leku.

Leczenie trwało średnio 4,6 dnia w grupie otrzymującej metoprolol i 4,9 dnia w grupie otrzymującej *placebo*. Główny punkt końcowy (zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa, niewydolność serca) wystąpił w ciągu 30 dni u 6% chorych przyjmujących metoprolol i u 5% chorych z grupy *placebo* (NS). W obserwacji odległej główny punkt końcowy wystąpił u 21% badanych w grupie metoprololu i u 20% w grupie *placebo* (NS); zaś zgon niezależnie od przyczyny wystąpił u 16% chorych w grupie metoprololu i u 16% chorych w grupie *placebo*. W podgrupie 496 chorych z przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej oprócz cukrzycy, poddawanych operacjom wysokiego lub umiarkowanego ryzyka, czyli w grupie chorych, u których stwierdzono w przeszłości korzyści z okołoperacyjnego stosowania atenololu, również nie stwierdzono istotnego wpływu metoprololu na wystąpienie głównego punktu końcowego (HR 1,03; CI 0,71–1,50).

Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego zwiększały: wiek >65 . roku życia (HR 2,56; CI 1,85–3,55; $p < 0,001$), obecność choroby nowotworowej (HR 1,57; CI 1,10–2,22; $p = 0,01$) i rozpoznana choroba wieńcowa (HR 1,38; CI 1,01–1,88; $p = 0,04$).

Metoprolol istotnie obniżał tętno o 11% (95% CI 9%–13%, $p < 0,001$) i średnie ciśnienie tętnicze o 3% (95% CI 1%–5%, $p < 0,02$). U 32% chorych w grupie metoprololu vs 17% w grupie *placebo* stwierdzano czynność serca <65 /min lub skurczowe ciśnienie tętnicze <100 mmHg.

Autorzy badania uznają, że zastosowany lek i dawka zapewniały dostateczne działanie adrenolityczne u chorych uczestniczących w badaniu – porównywalne z innymi badaniami dotyczącymi stosowania β -blokerów w okresie okołoperacyjnym. W całej grupie ryzyko operacyjnego zdarzenia sercowego było jednak umiarkowanie niskie.

W wielośrodkowym badaniu z randomizacją POBBLE, kontrolowanym *placebo* i z podwójnie ślepą próbą, kryterium doboru pacjentów był rodzaj wykonywanej operacji, a nie ryzyko związane z pacjentem. Skuteczność metoprololu w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym oceniano w grupie chorych poddawanych operacjom naczyniowym poniżej poziomu tętnic nerkowych, a okres obserwacji wynosił 30 dni.

Kryteriami wykluczającymi były: przyjmowanie β -blokerów, obecność przeciwwskazań do ich stosowania, a także choroby, w których korzyści ze stosowania β -blokerów w okresie okołoperacyjnym uznano za udowodnione: przebyty zawał serca i choroba wieńcowa. W badaniu uczestniczyło 80 mężczyzn i 23 kobiety, 55 osób w grupie metoprololu, 48 w grupie *placebo*. Mediana wieku wynosiła ok. 74 lata, cukrzycę rozpoznano u 19%. Najczęstszym typem operacji było leczenie tętniaka aorty brzusznej (38%) i miażdżycy tętnic kończyn dolnych (29%). Operacje przeprowadzono u 97 osób (44 – grupa *placebo*, 53 – grupa metoprololu) i dla tych osób obliczono dane dotyczące wystąpienia punktów końcowych. Uczestnicy badania otrzymywali 50 mg metoprololu lub *placebo* 2 razy dziennie od przyjęcia do szpitala do 7. dnia po operacji. W dniu przyjęcia (1 dzień przed operacją) chorzy otrzymywali próbną dawkę metoprololu – ważący >55 kg – 50 mg, ważący ≤ 55 kg – 25 mg. W razie wystąpienia działań niepożądanych wstrzymywano dalsze podawanie leku. Bezpośrednio przed intubacją chorzy otrzymywali 2–4 mg metoprololu *i.v.* lub *placebo*. Mediana czasu przyjmowania leku w grupie metoprololu wynosiła 8 dni po operacji. Okres obserwacji wynosił 30 dni lub do wypisu ze szpitala.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone i zakończone zgonem: zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa, częstoskurcz komorowy >5 zespołów QRS o częstotliwości >100 /min, udar mózgu) wystąpił u 32% chorych w grupie metoprololu i 34% w grupie *placebo* (NS) (skorygowane RR 0,87; CI 0,48–1,55). Mimo że punkt końcowy w badaniu POBBLE był inny niż w badaniu DIPOM, ryzyko operacyjnego zdarzenia naczyniowego w tej grupie pacjentów było jednak znacznie wyższe niż w badaniu DIPOM. Hipotonia – spadek RR $>25\%$ i bradykardia <50 /min podczas operacji występowały istotnie częściej w grupie metoprololu (odpowiednio 92% vs 77%, $p < 0,0004$ i 57% vs 14% $\chi^2 = 20,52$; $p < 0,0001$). Leczenie inotropowe podczas operacji istotnie częściej było konieczne u chorych z grupy metoprololu niż z grupy *placebo*, 92% vs 64% ($\chi^2 = 11,56$; $p < 0,0007$). Po operacji przerwano stosowanie β -blokeru u 4 chorych z powodu ciężkiej hipotonii, u 1 osoby lek odstawiono przed operacją z powodu zaburzeń oddechowych.

Podsumowując wyniki badania POBBLE, należy pamiętać, że przeprowadzono je w grupie chorych poddawanych operacji dużego ryzyka, w której aktualne wytyczne zalecają przynajmniej rozważenie stosowania β -blokerów w okresie okołoperacyjnym, nawet u chorych obciążonych niskim ryzykiem kardiologicznym [1]. Również w tej grupie nie stwierdzono istotnego statystycznie zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych u chorych przyjmujących metoprolol. Autorzy zwracają uwagę na istotnie częstsze występowanie hipotonii i bradykardii śródoperacyjnej w grupie leczonej aktywnie niż w grupie przyjmującej placebo, co może być przyczyną braku korzyści ze stosowania, a nawet szkodliwości β -blokerów.

Piśmiennictwo

1. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2006; 113: 2662-80.
2. 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.
3. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 542-53.
4. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1713-20.

Leki β -adrenolityczne w prewencji incydentów sercowych przed zabiegiem operacyjnym poza sercem – krajobraz po DIPOM i POBBLE

Witold Pikto-Pietkiewicz

Oddział Kardiologii i Chorób Naczyń, Międzyleski Szpital Specjalistyczny, Warszawa



Leki β -adrenolityczne (LBA) są jedną z najszerzej i najdłużej stosowanych grup leków w kardiologii. Stosunkowo nowym wskazaniem dla LBA jest ich zastosowanie w prewencji incydentów wieńcowych u chorych poddawanych zabiegom operacyjnym poza sercem.

Powikłania sercowe operacji niekardiochirurgicznych stanowią istotny problem medyczny i organizacyjno-finansowy w każdym systemie ochrony zdrowia ze względu na dużą liczbę wykonywanych zabiegów oraz kwalifikację do zabiegów coraz starszych i bardziej obciążonych chorych. Dzieje się tak pomimo wprowadzania nowszych, bardziej bezpiecznych technik znieczulenia. Właściwa ocena ryzyka chorego (także samego zabiegu operacyjnego), odpowied-

nia kwalifikacja i przygotowanie do zabiegu nabierają tutaj szczególnego znaczenia. Występowanie choroby wieńcowej może być szczególnie częste u chorych kwalifikowanych do operacji naczyniowych. Chociaż opisywana we wcześniejszych doniesieniach 40–70% śmiertelność związana z występowaniem okołoperacyjnego zawału serca jest zawyżona, to jednak ostry zespół wieńcowy pozostaje nadal główną przyczyną zgonu w okresie okołozabiegowym. Zgon wieńcowy w okresie okołoperacyjnym jest często następstwem choroby pnia lewej tętnicy wieńcowej lub współistniejącej zaawansowanej choroby trójnaczyniowej. Do niedawna podkreślano odrębności w patomechanizmie zawału okołoperacyjnego, jego wystąpienie wiązano głównie z okołoperacyjną aktywacją układu adrenergicznego, wzrostem stężenia krążących katecholamin, następczą tachykardią, a w konsekwencji z przedłużonym okre-