

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

Peroperační betablokáda*

Škarvan K.

Departement Anästhesie, Universitätsspital Basel, Švýcarsko

Souhrn

Kardiální komplikace zůstávají i nadále významnou příčinou peroperační morbidity a mortality. Tato skutečnost souvisí s vysokým výskytem ischemické choroby srdeční v progresivně stárnoucí populaci nemocných, podrobujících se závažným chirurgickým výkonům. Betablokátory se osvědčily jako užitečné a účinné prostředky v léčbě peroperační ischemie myokardu a arytmií. Brzy na to se ukázalo, že peroperační blokáda je schopna také redukovat peroperační a dlouhodobou morbiditu a mortalitu, a je proto doporučována současnými směrnici pro peroperační péči o nemocné s kardiálním rizikem. Nejnovější práce však předpokládanou účinnost peroperační betablokády nepotvrdily a vyvolaly živou polemiku. Dvě rozsáhlé studie, jejichž výsledky se očekávají v příštích dvou letech, by měly přinést definitivní odpověď. Do té doby zůstává rozhodnutí o předpisu a provedení profylaktické peroperační blokády v pravomoci ošetřujících lékařů. Toto rozhodnutí by se mělo opírat o pacientovo riziko, druh plánované operace a zvážení možných nežádoucích interakcí a vedlejších účinků zvoleného betablokátoru.

Klíčová slova: betablokátory – chirurgie – kardiální riziko – komplikace – evidence

Abstract

Perioperative beta-blockade

Adverse cardiac outcome continues to be an important cause of perioperative morbidity and mortality in non-cardiac surgery. This is related to the high prevalence of coronary artery disease in the ageing surgical population. Beta-blockers have proven useful and efficacious in the treatment of perioperative myocardial ischaemia and arrhythmias. After early studies had suggested that a prophylactic perioperative beta-blockade could also reduce perioperative and long-term morbidity and mortality, the administration of beta-blockers to patients with coronary artery disease or its risk factors undergoing major non-cardiac surgery is now recommended in published guidelines. However, a recent meta-analysis as well as several new studies did not confirm the postulated beneficial effects of perioperative beta-blockade and gave rise to a lively discussion. Until the conclusions of the ongoing large trials in the next two years and better evidence are known, the decision to start prophylactic perioperative beta-blockade remains at the discretion of the attending physicians. This decision should be based on the patient's risk, type of surgery and a consideration of potential interactions and side-effects of the selected beta-blocker.

Key words: beta-blockers – non-cardiac surgery – cardiac risk – complications – evidence

Anest. intenziv. Med., 18, 2007, č. 5, s. 286–295.

Úvod

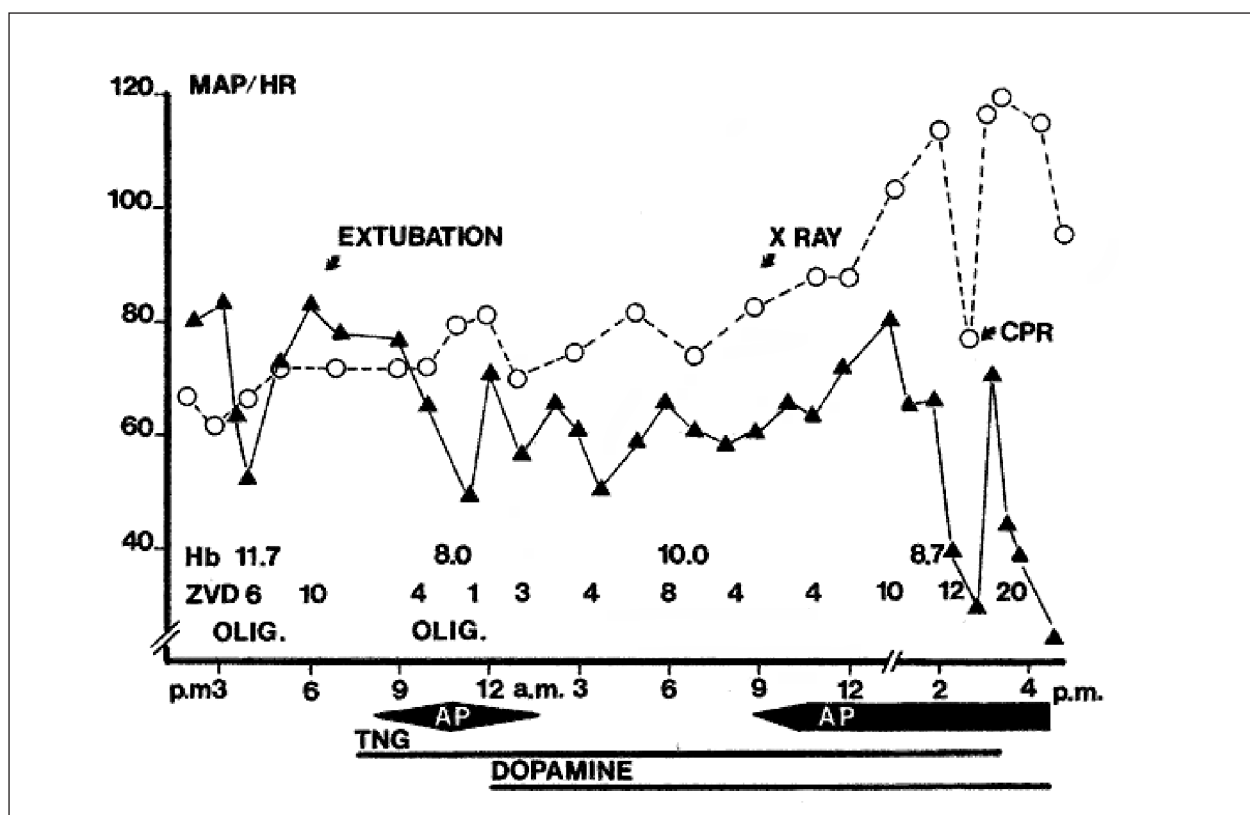
Přes významné pokroky v peroperační péči jsou kardiální komplikace i nadále hlavní příčinou peroperační morbidity a mortality. Jsou zaviněny především ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a zahrnují akutní koronární syndromy, srdeční selhání, poruchy rytmu, srdeční zástavu a náhlou srdeční smrt (obr. 1). Tyto komplikace se vyskytují v 1–5 % všech nekardiologických výkonů u pacientů starších 40 let v závislosti na kardiálním riziku operovaných nemocných, na druhu a rozsahu chirurgického výkonu a na senzitivitě použité diagnostické metody [1]. V nedávné studii rizikových pacientů cévní chirurgie bylo peroperační ischemické poškození myokardu

(diagnostikované klinicky, biochemicky a pomocí EKG) zodpovědné za téměř všechny případy pooperační mortality, za zvýšenou potřebu léčby na jednotce intenzivní péče, prodloužení doby hospitalizace, častější urgentní rehospitalizaci a navíc za přídatné náklady ve výši 9980 \$ na pacienta [2].

Peroperační komplikace podmíněné ischemií myokardu jsou způsobeny jednak rupturou nestabilních plátů s následnou koronární trombózou, jednak nepoměrem mezi potřebou a příívodem kyslíku v myokardu v oblasti kritické koronární stenózy [3]. Oba mechanismy úzce souvisejí s operačním traumatem a s ním spojenou aktivací sympatoadrenergních, zánětlivých a koagulačních systémů.

Až do nedávna se snahy o zlepšení osudu chirurgických pacientů soustřeďovaly na předoperační

*Práce publikována se souhlasem autora a vedoucího redaktora prof. MUDr. Jiřího Horáka, CSc., Časopisu lékařů českých, kde byla uveřejněna [2007, 146, 4, s. 321–328].



Obr. 1. Peroperační infarkt myokardu

Pacient (57 let) s ICHS s anginou pectoris (CCS 2) chronicky léčený atenololem a diltiazemem se podrobil amputaci rekta (pro adenokarcinom) v kombinované celkové a epidurální anestezii. Po operaci si stěžoval na bolesti na hrudi, v EKG se objevily známky ischemie myokardu. Vzhledem k hrozící hypotenzi (podmíněné pokračující krvní ztrátou) bylo od podání betablokátoru upuštěno. První pooperační den došlo k vývoji akutního infarktu myokardu, komorové tachykardii a srdeční zástavě s neúspěšnou resuscitací.

Vysvětlivky: MAP = střední arteriální tlak (▲), HF = srdeční frekvence (○), AP = angina pectoris, OLIG = oligurie, Hb % hemoglobin, ZVD = centrální žilní tlak, TNG = nitroglycerin, CPR = kardiopulmonální resuscitace

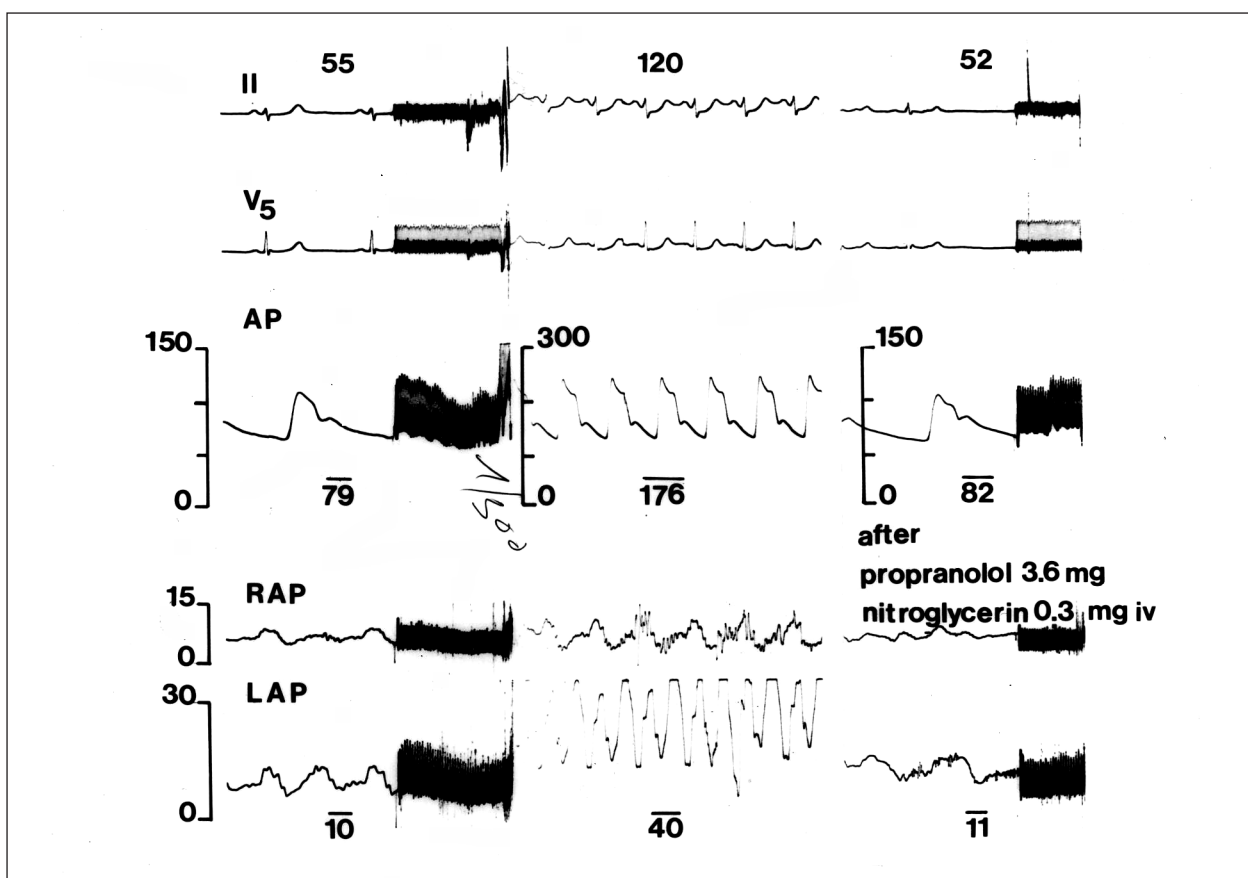
posouzení kardiálního rizika (tzv. stratifikaci) s cílem identifikovat nemocné s vysokým rizikem, u nichž je před plánovanou operací indikována koronarografie a případně koronární revaskularizace [4]. Tento přístup však nesplnil očekávání. Předoperační testování, koronarografie a revaskularizace myokardu nemá vliv ani na výskyt peroperačních kardiálních komplikací, ani na dlouhodobou prognózu, zvyšuje náklady a zhoršuje životní kvalitu nemocných oddalováním potřebných výkonů [5–7]. Zavedení koronárních stentů je navíc po dobu několika měsíců spojeno se zvýšeným rizikem intraoperačního krvácení nebo pooperační koronární trombózy [8]. Předoperační revaskularizace myokardu by tedy měla být vyhrazena pacientům s akutním koronárním syndromem, s extenzivní ischemií při zátěži a jednoznačnou indikací, nezávislou na plánovaném chirurgickém výkonu.

Z těchto důvodů se jak výzkum, tak klinická praxe přesunuje od vyhledávání vhodných kandidátů předoperační revaskularizace k farmakologické profylaxi kardiální morbidit a mortality [9, 10]. Na základě dosavadní klinické zkušenosti a publikované evidence přicházejí v současné době v úvahu pouze betablokátor. Není však vyloučeno, že v budoucnosti sehraje i statiny významnou roli v profylaxi peroperačních komplikací [11].

Betablokátor a peroperační ischemie myokardu

Peroperačním kardiálním komplikacím zpravidla předchází protražované epizody ischemie myokardu (obr. 2) a vzestup hladiny troponinu. Peroperační ischemické poškození myokardu je významným prediktorem nejen časných, ale také pozdních kardiálních komplikací a kardiální i celkové mortality [12–14].

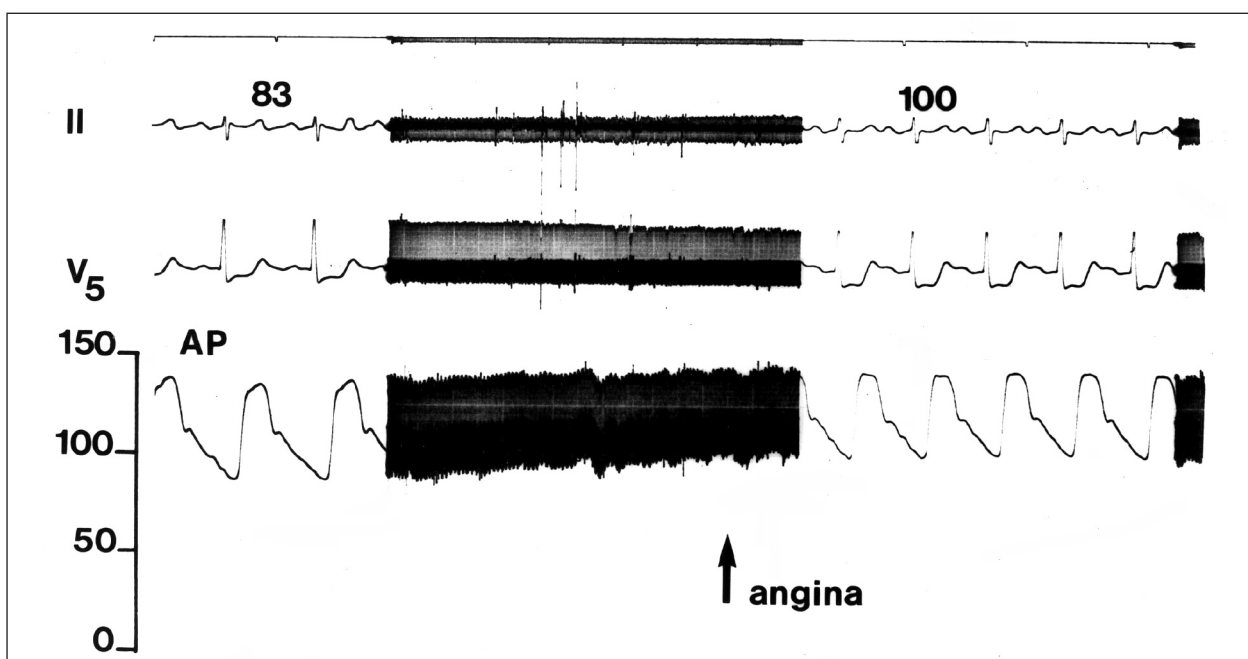
Intravenózní betablokátor již dlouho úspěšně slouží k peroperační léčbě tachykardie, hypertenze, ischemie myokardu a arytmií. Pod ochranou moderní anestezie jsou epizody ischemie myokardu relativně vzácné, a pokud se objeví, jsou rychle diagnostikovány a ihned léčeny (obr. 3). Jsou však daleko častější v období pooperačního stresu, zejména v prvních dnech po operaci, kdy je navíc jejich diagnostika a léčba ztížena. Právě v této době se ale vyskytuje většina ischemických komplikací (obr. 4). Tato skutečnost vedla ke koncepci peroperační betablokády, zavedené před úvodem do anestezie a trvající několik dnů nebo týdnů po operaci. Není překvapením, že peroperační betablokáda titrovaná podle srdeční frekvence významně snižuje výskyt ischemie myokardu [15–17]. Otázkou však zůstává, zda také snižuje kardiální morbiditu a mortalitu.



Obr. 2. Intraoperační ischemie myokardu

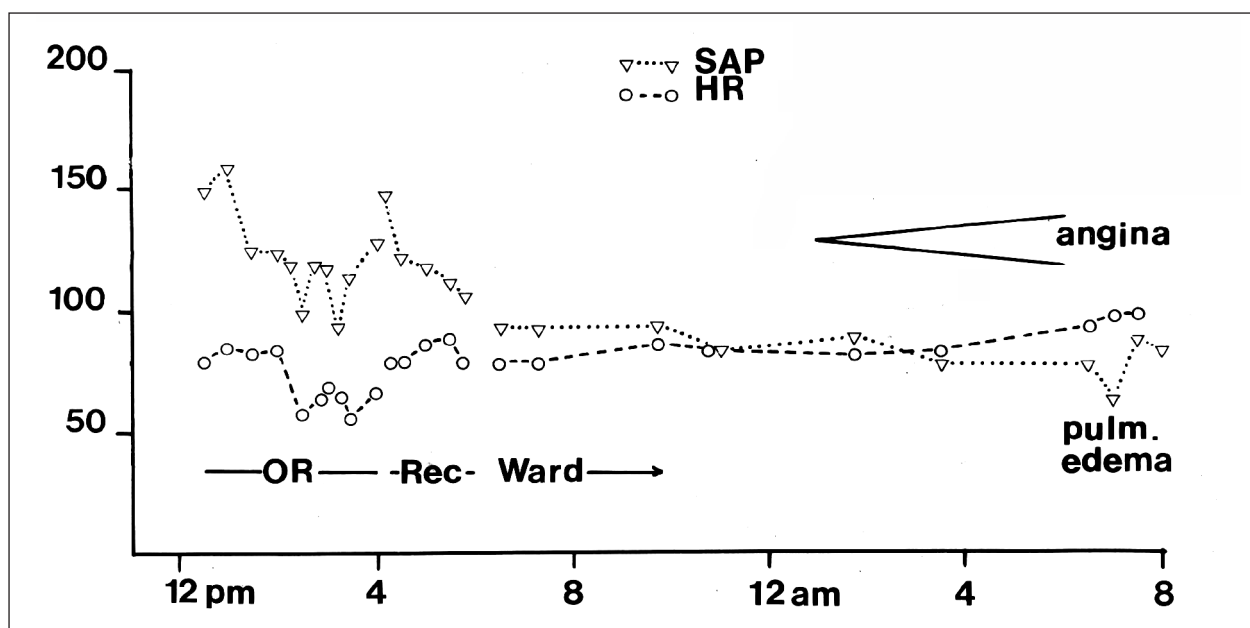
Přes adekvátní hloubku celkové anestezie vyvolalo naložení svorky na hrudní aortu u pacienta s ICHS masivní vzestup tlaku v *arteria radialis* (AP) a v levé síni (LAP) a tachykardii. V končetinovém svodu II došlo k signifikantnímu poklesu ST segmentů. Po podání propranololu a nitroglycerinu došlo do 7 minut k normalizaci hemodynamiky a EKG.

RAP = centrální žilní tlak



Obr. 3. Předoperační ischemie myokardu

Během přípravy na celkovou anestezii si 66letá pacientka s ICHS stěžovala na bolest na hrudi. Pokles ST segmentů v hrudním svodu V5 se objevil již při hodnotách srdeční frekvence mezi 70–80/min a předcházel bolesti (angina). Ani bolest ani EKG nereagovaly na nitrožilní podání nitroglycerinu a propranololu, ustoupily však promptně po podání kalciového antagonisty diltiazemu i. v.



Obr. 4. Pooperační levostrané selhání

Pacient (65) bez rizikových faktorů a bez známek ICHS při předoperačním vyšetření se podrobil náhradě kyčelního kloubu ve spínální anestezii. V časných hodinách prvního pooperačního dne si začal stěžovat na bolesti na hrudníku, které nezabíraly na léčbu. Došlo k hypotenzii, která nereagovala na přívod tekutin a krve, po několika hodinách k vývoji masivního plicního edému. Koronarografie provedená po propuštění z JIP nalezla ICHS a ischemickou nedomykavost mitrální chlopně těžkého stupně. Nemocný se musel podrobit urgentnímu aortokoronárnímu bypassu a náhradě mitrální chlopně.

SAP = systolický krevní tlak, HF = srdeční frekvence, OP = operační sál, REC = jednotka pooperační péče, WARD = oddělení

Evidence účinnosti peroperační betablokády a její slabiny

První randomizovanou dvojité slepou studii, která měla najít odpověď na tuto otázku, publikovali Mangano D. T. et al. v roce 1996 [18]. Šlo o srovnání účinku atenololu a placebo u 200 nemocných s ICHS nebo s rizikovými faktory (věk ≥ 65 , hypertenze, kouření, hypercholesterolemie, diabetes), podrobujících se elektivním, většinou cévněchirurgickým a nitrobřišním výkonům. Léčba byla zahájena intravenózně 30 minut před úvodem do anestezie a pokračovala po operaci orální cestou až do propuštění z nemocnice, maximálně po dobu 1 týdne. Intraoperační nálezy byly publikovány až o 2 roky později [16]. Ačkoliv atenolol neměl vliv na před- a intraoperační ischemii myokardu, snížil výskyt ischemie v pooperačním období. Výskyt kardiiovaskulárních komplikací včetně úmrtnosti během pobytu v nemocnici naproti tomu nebyl ovlivněn. Autoři se tedy zaměřili na osud přežívajících pacientů po propuštění z nemocnice, u nichž se po půl roce sledování objevil statisticky významný rozdíl v celkové mortalitě ve prospěch atenololové skupiny, přetrvávající až do konce dvouletého sledování.

Tato mnohonásobně citovaná studie má však řadu závažných nedostatků. Za prvé byli během hospitalizace zemřelí a další ze studie vyřazení pacienti vyloučeni ze statistického vyhodnocení. Pokud by k tomu nedošlo, rozdíl mezi atenololem a placebem by byl ztratil statistickou významnost. Za druhé byla u několika pacientů léčených dlouhodobě betablokatory, kteří byli zařazeni do skupiny placebo, léčba

akutně přerušena, což u nich zvýšilo riziko ischemických komplikací („withdrawal“ a „rebound“ fenomén). Schází rovněž bližší údaje o rozložení kardiálního rizika ve studované populaci, v níž pouze 40 % pacientů měla prokázanou ICHS. V kontrolní skupině se nacházelo více rizikových pacientů a jejich kardiální léčba byla ve srovnání s pacienty „atenololové“ skupiny méně důsledná. Konečně stojí za zmínku, že zhruba 40 % pacientů plánovanou dávku atenololu (2 x 50 mg denně) nesnášelo a v 15 % musel být atenolol vysazen. Z toho důvodu je obtížné posoudit dosažený stupeň betablokády. Jakým mechanismem týdenní betablokáda ovlivnila rozdíl v mortalitě, který nebyl patrný dříve než po půl roce, zůstává předmětem spekulací [19].

Manganova studie však byla považována za natolik přesvědčivou, že krátce po její publikaci v renomovaném New England Journal of Medicine doporučila American College of Physicians peroperační podání atenololu pacientům s ICHS nebo s rizikovými faktory [20].

Druhá studie, která rovněž ovlivnila pozdější směrnice pro peroperační betablokádu, byla publikována D. Poldermanem et al. v roce 1999 [21]. Tito autoři vyšetřili 1351 nemocných, u nichž byl plánován elektivní cévněchirurgický výkon. U nemocných, kteří měli více než jeden rizikový faktor (věk > 70 , angina pectoris, infarkt nebo srdeční selhání v anamnéze, léčné arytmie, diabetes a snížená tělesná výkonnost) byla provedena echokardiografie se zátěží dobutaminem. Zátěž byla pozitivní (vyprovokovala ischemii) u 173 pacientů. Po vyloučení pacientů dlouhodobě

Tabulka 1. Metaanalýzy peroperační betablokady

První autor [citace]	Rok publikace	Počet studií	Počet pacientů	Výsledky
Auerbach, D. T. [23]	2002	5	586	redukce kardiální a celkové peroperační mortality (NNT 3,2–8,3)
Stevens, R. D. [26]	2003	11	866	redukce výskytu infarktu myokardu (0,9 % vs 5,2 %, OR 0,19*, NNT 23) a srdeční smrti (0,8 % vs 3,9 %, OR 0,25*, NNT 32)#
McGory, M. L. [24]	2005	6	632	redukce peroperační srdeční mortality (RR 0,25*), dlouhodobé celkové a kardiální mortality (RR 0,33* respektive 0,16*) a infarktu myokardu (RR 0,14*)
Devereaux, P. J. [28]	2005	22§	2437§	žádný vliv na celkovou a kardiální mortalitu (RR 0,56, respektive 0,40) a infarkt myokardu (RR 0,50), redukce sdruženého parametru kardiálních komplikací (RR 0,44*)
Schouten, O. [25]	2006	15	1007	redukce výskytu infarktu myokardu (0,5 % vs 3,95 %, OR 0,44*) a sdruženého parametru srdeční smrti a infarktu (1,1 % vs 6,1 %, OR 0,33*)

= po vyřazení studie D. Poldermanse et al. není již vliv na kardiální mortalitu statisticky významný

§ = k vyhodnocení celkové a kardiální mortality byly k dispozici 4 studie s 907 pacienty, k vyhodnocení infarktu myokardu a sdruženého parametru kardiálních komplikací 6, respektive 8 studií s 853, respektive 1152 pacienty

NNT = number needed to treat (počet nemocných, kteří musí být léčeni, aby se předešlo jedné komplikaci nebo smrti)

RR = relativní riziko, OR = odds ratio

* = statisticky významný ($p < 0,05$): RR nebo OR výrazně $< 1,0$ nemusí být statisticky významný, jestliže 95% konfidenční interval (v tabulce z nedostatku místa neuvedený) přesahuje hodnotu 1,0

léčených betablokátory a pacientů s nejtěžším echokardiografickým nálezem zbylo 112 pacientů, kteří byli rozděleni do skupiny profylaktické betablokady a skupiny kontrolní, jež obdržela blíže nespecifikovanou „standardní péči“. Betablokáda bisoprololem byla zahájena v průměru 37 dnů (7–89) před operací a ukončena 30. den po operaci. Vyhodnocení výskytu kardiálních komplikací (infarktu myokardu a srdeční smrti) ukázalo vysoce významnou, desetinásobnou redukci komplikací (3,4 vs 34 %) ve skupině nemocných léčených bisoprololem.

I tato studie má závažné nedostatky. Nebyla zaskupena a podrobnosti standardní péče v kontrolní skupině nejsou známy. Skutečnost, že 17 % pacientů kontrolní skupiny utrpělo infarkt myokardu a dalších 17 % zemřelo, vyvolává pochybnosti o kvalitě této péče. Navíc byla studie na základě předběžné analýzy předčasně ukončena. I když z etického hlediska mohlo být toto opatření správné, jde o závažný metodologický nedostatek, který omezuje platnost získaných výsledků. Je též sporné, zda studie, do které bylo vybráno pouze 8 % z původní cévněchirurgické populace, umožní vyvodit všeobecně platné závěry.

Směrnice pro peroperační léčbu betablokátory

Výsledky těchto studií zřejmě natolik splnily očekávání kliniků, že byly přes všechny slabiny zavazovány do nových ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) směrnic peroperační péče, které byly publikovány v roce 2002 a které peroperační betablokádu doporučily. Evropská kardiologická společnost (ESC) převzala tato doporučení a považuje profylaktickou peroperační betablokádu za indikovanou za prvé u nemocných s vysokým kardiálním rizikem, za druhé u nemocných léčených

dlouhodobě betablokátory a za třetí k intra- a postoperační léčbě ischemie myokardu, hypertenze a arytmií [22].

Metaanalýzy peroperační betablokady

V následujících letech bylo uveřejněno několik metaanalýz, které měly za cíl najít na základě publikovaných randomizovaných studií definitivní odpověď na otázky týkající se užitečnosti a bezpečnosti peroperační betablokady (tab. 1). Čtyři metaanalýzy [23–26] sice potvrdily příznivý vliv peroperační betablokady na výskyt infarktu myokardu a srdeční smrti, trpí však nízkým počtem studovaných pacientů a komplikací. Jejich výsledky jsou navíc závislé na zařazení Poldermansovy studie a jejích extrémních výsledků. Nedávný rozbor metaanalýz McGoryho et al. a Schoutena et al. odkryl závažné metodické nedostatky těchto prací [27]. Metaanalýza kanadských autorů Devereaux et al. [28] se od nich liší největším počtem zařazených studií a pacientů a zřejmě i spolehlivější metodikou. Devereaux et al. nenašli významný vliv peroperační betablokady ani na celkovou, ani na kardiální mortalitu. Pouze sdružený index komplikací („composite outcome“, zahrnující kardiální smrt, infarkt a srdeční zástavu) byl u pacientů s peroperační betablokádou významně nižší (relativní riziko 0,44, 95 %; konfidenční interval 0,20–0,97). Na druhé straně tato metaanalýza našla u nemocných s betablokádou zvýšené riziko bradykardie a hypotenze, vyžadující léčebný zásah. Devereaux et al. dospěli k závěru, že aktuální počet nemocných a komplikací zahrnutých do metaanalýz je toho času nedostačující a vypočetli, že pro definitivní závěry by bylo třeba minimálně 6124 pacientů, to znamená 5krát více než dnes. Uzavřeli tím, že

Tabulka 2. Aktualizované směrnice American College of Cardiology/American Heart Association pro peroperační posouzení kardiálního rizika se zaměřením na peroperační betablokádu [29]

Doporučení pro peroperační beta-blokádu

I.

1. BB mají být dále podávány pacientům, kteří jsou BB léčeni pro anginu pectoris, symptomatické poruchy rytmu a hypertenzi (**C**).
2. BB mají být podány vysoce rizikovým pacientům, kteří se podrobují cévněchirurgickým výkonům a u kterých byla při předoperačním zátěžovém vyšetření vyvolána ischemie myokardu (**B**).

Ila.

1. Podání BB lze doporučit pacientům, u kterých byla před operací prokázána ICHS (**B**).
2. Podání BB lze doporučit pro pacienty cévní chirurgie, u nichž bylo na základě přítomnosti více rizikových faktorů zjištěno vysoké kardiální riziko (**B**).
3. Podání BB lze doporučit pro pacienty, u nichž předoperační vyšetření prokázalo ICHS nebo vysoké kardiální riziko (dané přítomností více rizikových faktorů) a kteří se podrobují středně těžkým a těžkým chirurgickým výkonům (**B**).

Ilb.

1. O podání BB lze uvažovat u pacientů, kteří se podrobují středně těžkým a těžkým chirurgickým výkonům a u nichž předoperační vyšetření prokázalo přítomnost jednoho rizikového faktoru (**C**).
2. O podání BB lze uvažovat u pacientů s nízkým kardiálním rizikem, podrobujících se cévněchirurgickým výkonům, kteří dosud nebyli BB léčeni (**C**).

III.

BB nemají být podány pacientům s absolutní kontraindikací BB (**C**).

I = Existuje evidence nebo všeobecný souhlas expertů, že léčba je užitečná a účinná.

II = Klinické situace, kde evidence nebo mínění expertů o užitečnosti a účinnosti léčby nejsou jednotné.

Ila = Evidence/mínění expertů mluví ve prospěch užitečnosti a účinnosti léčby.

Ilb = Užitečnost a účinnost léčby je pouze slabě podporována evidencí a míněním expertů.

III. = Léčba není ani užitečná, ani účinná, v některých případech může škodit.

A = Evidence se opírá o více randomizovaných studií.

B = Evidence se opírá o jedinou randomizovanou studii nebo o studie nerandomizované.

C = Vědecká evidence chybí, doporučení se opírá pouze o souhlasné mínění expertů, kazuistiky nebo standardní péči.

BB = betablokátor/betablokáda

„skutečnost, že betablokátor snižují výskyt kardiaskulárních komplikací je povzbudivá, ale příliš nespolehlivá, než aby dovolila definitivní závěry“. Není překvapující, že tato práce vyvolala kontroverzi a živou kritiku stran mnohých kliniků i autorů aktualizovaných ACC/AHA směrnic pro peroperační beta-blokádu. Aktualizované směrnice nejenže neberou ohled na narůstající kritiku, ale navíc počet indikací peroperační betablokády rozšiřují (tab. 2). V nejnovější verzi směrnic ACC/AHA [(2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care in Noncardiac Surgery, Circulation, 2007, 116, p. 1971–1996] sice autoři zmiňují nové negativní studie, ale i nadále vyslovují přesvědčení, že peroperační betablokáda má u rizikových pacientů s ICHS příznivý účinek a snižuje riziko infarktu myokardu a smrti. Účinnost betablokády v indikaci IIb (viz tab. 2) však nově považují za nejistou.

Peroperační betablokáda v praxi

V protikladu k ACC/AHA a ESC směrnicím je peroperační profylaktická betablokáda v praxi spíše výjimkou. Bylo opakovaně zjištěno, že 61–92 % nemocných s ICHS nebo s rizikovými faktory ICHS, u nichž je betablokáda podle platných směrnic indikována, tuto profylaxi neobdrží [30–32]. Příčinou může být vedle současné kritiky dostupné evidence také přetrvávající obava z vedlejších účinků a z nežádoucích interakcí s anestezií a anestetiky. Další důvod je organizační: nemocniční internisté

často vidí pacienty až po přijetí k operaci, anesteziologové někdy až před úvodem do anestezie, takže pro opatrné navození betablokády nezbyvá čas. I když je betablokáda zahájena na začátku nebo v průběhu anestezie, většinou není její pokračování v pooperačním období zajištěno. Zajímavé je, že kardiologové jsou při předepisování předoperační betablokády stejně zdrženliví [31].

Nové studie

Tři randomizované dvojité slepé studie opakovaly protokol použitý D. Manganem et al., ale nahradily atenolol metoprololem [33–35]. Léčba byla zahájena buď den před operací, nebo krátce před úvodem do anestezie. Podrobnosti těchto studií jsou shrnuty v tabulce 3. Ve všech 3 studiích se vliv metoprololu a placebo na sdružený parameter mortality a komplikací v průběhu 30 pooperačních dnů nelišil.

Zajímavý je výsledek skupinové analýzy rozsáhlé kanadské databáze (Canadian Institute of Health Information) [36]. Z 37 151 operovaných pacientů starších 65 let zemřelo nebo utrpělo peroperační infarkt myokardu signifikantně více pacientů léčených metoprololem (3,2 %) než atenololem (2,5 %). Autoři vysvětlují svůj nálezk odlišnými farmakokinetickými vlastnostmi obou betablokátorů. Kratší poločas a doba účinku metoprololu by mohla v případě peroperačního přerušení nebo poddávkování blokády zvýšit riziko „reboundu“ a tím počet ischemických komplikací.

Chronická betablokáda

Pacienti chronicky léčení betablokatory obdrží poslední dávku zpravidla spolu s premedikací těsně před úvodem do anestezie. Bez předpisu profylaktické betablokády dojde často k několikadennímu přerušování léčby a tím ke zvýšenému riziku ischemických komplikací. Náhlé vysazení betablokátoru v souvislosti s operací skutečně zvyšuje kardiální úmrtnost a výskyt infarktu myokardu [37, 38]. To potvrdila i metaanalýza 18 studií, obsahujících údaje o pooperačních komplikacích u pacientů buď chronicky léčených, nebo neléčených betablokatory [39]. Žádná studie sama o sobě neukázala ochranný účinek chronické betablokády. Naproti tomu kombinované vyhodnocení všech studií našlo zvýšené riziko peroperačního infarktu myokardu u pacientů chronicky léčených betablokatory. To znamená, že je třeba rozlišovat mezi pacienty, kteří přicházejí k operaci s dlouhodobou betablokádou, a pacienty, kteří betablokatory dosud léčení nebyli. Momentálně není jasné, zda konsekventní pokračování v blokádě v celém peroperačním období může toto možné riziko přeměnit v protektivní účinek.

Stupeň betablokády

I když v řadě studií se dávkování betablokátoru řídilo srdeční frekvencí, posouzení stupně dosažené blokády je obtížné. Je myslitelné, že cílová hodnota pooperační srdeční frekvence (< 80/min.), vyžadovaná většinou studijních protokolů, je příliš vysoká. Pro tuto možnost svědčí nedávný nález signifikantní závislosti mezi dávkou betablokátoru a dosaženou srdeční frekvencí na jedné straně a výskytem ischemie, hladinou troponinu a dlouhodobou mortalitou cévněchirurgických pacientů na straně druhé [40]. Nejnovější verze směrnic ACC/AHA nyní dokonce doporučuje snížit srdeční frekvenci v peroperačním období pod 65/min.

Přirozené meze ochranného účinku

Předpokládá se, že hlavní účinek betablokátorů spočívá v redukci srdeční frekvence a kontrakility a tím ve snížené potřebě kyslíku v myokardu. Na druhé straně je známo, že více než polovina všech pooperačních ischemických epizód není vyvolána akutní změnou ($\pm 20\%$) srdeční frekvence [41]. Mechanismem tohoto druhu ischemie je buď akutní zvýšení tonu koronárních tepen s vystupňováním stenózy, nebo intraluminální obstrukce v místě instabilního plátu. Zda a jakým způsobem betablokáda může redukovat riziko ruptury plátu a následné trombózy, není dosud známo. Vedle mechanického účinku přichází v úvahu také inhibice prozánětlivých procesů [19]. Nelze též opomenout, že betablokáda ponechává alfa-adrenergní účinek katecholaminů uvolněných v důsledku pooperačního stresu beze změny a může vést k „paradoxní“ vazokonstrikci abnormálních koronárních tepen a ke snížené perfuzi koronárního řečiště.

Tabulka 3. Nové randomizované a dvojité slepé studie peroperační betablokády

Autor	Studie	Rok	N	Pacienti	Operace	Preparát	Dávkování	Výsledky
Brady, A. R. [33]	POBBLE	2005	103	bez infarktu v anamnéze	infarenální revaskularizace	metoprolol vs placebo	od příjetí do 7. dne po OP, 2 x 50 mg/d	žádný rozdíl ve výskytu kardiálních komplikací do 30 dnů (32% vs 34%)
Yang, H. [35]	MaVS	2006	496	ASA 1-3	břišní aorta, infarenální a axilofemorální revaskularizace	metoprolol vs placebo	2 hod. před OP do 5. dne po OP 25–100 mg/d podle hmotnosti	žádný rozdíl ve výskytu kardiálních komplikací a v mortalitě (10.1% vs 12%) do 30 dnů a 6 měsíců, častější bradykardie a hypotenze pod metoprololem.
Juul, A. B. [34]	DIPOM	2006	921	diabetici, 54% ICHS nebo rizikové faktory	velké výkony s výjimkou kardiokirurgie	metoprolol vs placebo	den před OP do 8. dne po OP, 100 mg retard/d	žádný rozdíl ve výskytu kardiálních komplikací a v mortalitě do 30 dnů (6% vs 5%) a do 18 měsíců (21% vs 20%)

Závislost účinku betablokády na kardiálním riziku

Rozdíly ve výsledcích jednotlivých studií peroperační betablokády by mohly být vysvětleny rozdíly v kardiálním riziku studované populace. Nedávné nálezy nasvědčují tomu, že peroperační betablokáda redukuje výskyt kardiálních komplikací u nemocných s prokázanou ICHS, ale zůstává bez vlivu u nemocných s rizikovými faktory ICHS i u nemocných bez rizikových faktorů [32]. Vztahem rizika a peroperační betablokády se zabýval Lindenauer et al. [42], kteří použili údaje z 329 nemocnic v USA zahrnující 782 696 pacientů operovaných v letech 2000 a 2001. Ve skupině pacientů s nejvyšším rizikem byla peroperační betablokáda spojena se signifikantně nižší mortalitou v průběhu hospitalizace. Naproti tomu betablokáda zvýšila riziko úmrtí betablokovaných pacientů bez kardiálního rizika. Všeobecně platné tvrzení, že příznivý účinek betablokády je tím větší, čím vyšší je kardiální riziko, by však bylo předčasné. V podskupině pacientů Poldermansovy studie, kteří měli při předoperační dobutaminové zátěži nejtěžší nález, protektivní účinek betablokády prokázán nebyl [43]. Ani DIPOD studie nepotvrdila účinnost perioperační blokády v podskupinách pacientů se středním a vysokým rizikem komplikací [34].

Očekávané nové studie

S napětím jsou očekávány výsledky probíhající multicentrické studie POISE (PeriOperative Ischemic Evaluation), na které se podílí 182 klinik v 21 zemích [44]. Primárním cílem studie je posoudit účinek metoprololu na výskyt kardiálních komplikací a mortality v průběhu 30 dnů po operaci. Autoři vycházejí z odhadu 6 % kardiálních komplikací a mortality v kontrolní placebové skupině. Při předpokládané 25% relativní redukci rizika (z 6 na 4,5 %) metoprololem by bylo třeba randomizovat 8 000 pacientů, aby studie zaručila statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami (power 85%). Autoři však plánují zahrnout celkem 10 000 pacientů, což zvýší statistickou sílu studie na 92 %. První výsledky lze očekávat koncem roku 2007.

Druhou velkou studií je DECREASE IV (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo), která navazuje na původní práci D. Poldermanse a zahrnuje 6000 pacientů starších 40 let s rizikem peroperační mortality > 1%, podrobujících se elektivním chirurgickým výkonům do 4 skupin: 1. s bisoprololem, 2. s fluvastatinem, 3. s bisoprololem a fluvastatinem, a 4. skupiny kontrolní, bez betablokátoru a statinu. Léčba může být zahájena už 1 měsíc před operací a pokračuje 1 měsíc po operaci. Výsledky této studie jsou očekávány na jaře 2008 [45].

Závěr

Betablokatory se v minulosti osvědčily v léčbě

peroperační ischemie myokardu, hypertenze a tachyarytmií a zůstávají neodmyslitelnou součástí léčebné palety anesteziologů, intenzivistů a kardiologů. Naproti tomu nebyla účinnost profylaktické betablokády u pacientů se zvýšeným rizikem peroperačních komplikací a mortality dosud jednoznačně prokázána. Tento závěr se opírá o výsledky nových randomizovaných a dvojitě slepých studií a je v rozporu s publikovanými a aktualizovanými směrnici kardiologických společností ACC/AHA a ESC, které profylaktickou peroperační betablokádu pro rizikové pacienty doporučují. Práce posledních let přinesly nové poznatky, které by mohly mít vliv na praxi, a být i podnětem dalšího výzkumu. Bude nezbytné zabývat se blíže mechanismy peroperačních kardiálních komplikací a objasnit, jakým způsobem do nich betablokatory zasahují. V rozporu s dosud převažujícím míněním je možné, že existují rozdíly v účinnosti a snášenlivosti jednotlivých betablokátorů. Randomizované a slepé studie, porovnávající účinek betablokátorů s odlišnými vlastnostmi, však zatím chybí. Dosavadní informace nasvědčují tomu, že peroperační betablokáda chrání především pacienty s vysokým rizikem, ale pacienty s nízkým nebo chybějícím rizikem může poškodit. Spolehlivá identifikace kandidátů peroperační betablokády spolu s hledáním optimálního preparátu, jeho dávky a doby podávání musí být rovněž předmětem dalšího výzkumu.

Přes všechny spory a nezodpovězené otázky mluví dosavadní klinická zkušenost pro farmakologickou protekci pacientů s ICHS před kardiálními následky peroperačního stresu. Rozhodnutí o peroperační betablokádě, zvážení jejích kontraindikací, volba preparátu, způsob jeho podání a individuální dávkování zůstává až do definitivního objasnění v pravomoci ošetřujícího lékaře.

Literatura

1. **Devereaux, P. J., Goldman, L., Cook, D. J., Gilbert, K., Leslie, K., Guyatt, G.H.** Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ*, 2005, 173, p. 627–634.
2. **Mackey, W. C., Fleisher, L. A., Haider, S., Sheikh, S., Cappelleri, J. C., Lee, W. C., Wang, Q., Stephens, J. M.** Perioperative myocardial ischemic injury in high-risk vascular surgery patients: incidence and clinical significance in a prospective clinical trial. *J. Vasc. Surg.*, 2006, 43, p. 533–538.
3. **Adesanya, A. O., de Lemos, J. A., Greilich, N. B., Whitten, C. W.** Management of perioperative myocardial infarction in noncardiac surgical patients. *Chest*, 2006, 130, p. 584–596.
4. **Eagle, K. A., Berger, P. B., Calkins, H.** ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery-Executive Summary. *Anesth. Analg.*, 2002, 94, p. 1052–1064.
5. **Back, M. R., Stordahl, N., Cuthbertson, D., Johnson, B. L., Bandyk, D. F.** Limitations in the cardiac risk reduction provided by coronary revascularization prior to elective vas-

- cular surgery. *J. Vasc. Surg.*, 2002, 36, p. 526–533.
6. **McFalls, E. O., Ward, H. B., Moritz, T. E., Goldman, S., Krupski, W. C. et al.** Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, p. 2795–2804.
 7. **Venkataraman, R.** Vascular surgery critical care: perioperative cardiac optimization to improve survival. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, 9, Suppl., p. S200–S207.
 8. **Vicenzi, M. N., Meisliker, T., Heitzinger, B., Halaj, M., Fleisher, L. A., Metzler, H.** Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – a prospective outcome study. *Br. J. Anaesth.*, 2006, 96, p. 686–693.
 9. **Karthikeyan, G., Bhargava, B.** Managing patients undergoing non-cardiac surgery: need to shift emphasis from risk stratification to risk modification. *Heart*, 2006, 92, p. 17–20.
 10. **Poldermans, D., Bax, J. J., Schouten, O., Neskovic, A. N., Paelinck, B.** Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 48, p. 964–969.
 11. **O'Neil-Callahan, K., Katsimaglis, G., Tepper, M. R., Ryan, J., Mosby, C.** Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 45, p. 336–342.
 12. **Bursi, F., Babuin, L., Barbieri, A., Politi, L., Zennaro, M.** Vascular surgery patients: perioperative and long-term risk according to the ACC/AHA guidelines, the additive role of post-operative troponin elevation. *Eur. Heart J.*, 2005, 26, p. 2448–2456.
 13. **Landesberg, G., Mosseri, M., Shatz, V., Akopnik, I., Bocher, M.** Cardiac troponin after major vascular surgery: the role of perioperative ischemia, preoperative thallium scanning, and coronary revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 44, p. 569–575.
 14. **Mangano, D. T., Browner, W., Hollenberg, M., London, M. J., Tubau, J. F., Tateo, I. M.** Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, p. 1781–1788.
 15. **Raby, K. E., Brull, S. J., Timimi, F., Akhtar, S., Rosenbaum, S.** The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth. Analg.*, 1999, 88, p. 477–482.
 16. **Wallace, A., Layug, B., Tateo, I., Li, J., Hollenberg, M. et al.** Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. McSPI Research Group. *Anesthesiology*, 1998, 88, p. 7–17.
 17. **Zaugg, M., Tagliente, T., Lucchinetti, E., Jacobs, E., Krol, M. et al.** Beneficial effects from beta-adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 1999, 91, p. 1674–1686.
 18. **Mangano, D. T., Layug, E. L., Wallace, A., Tateo, I.** Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after non-cardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, p. 1713–1720.
 19. **Yeager, M. P., Fillinger, M. P., Hettleman, B. D., Hartman, G. S.** Perioperative beta-blockade and late cardiac outcomes: a complementary hypothesis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2005, 19, p. 237–241.
 20. **American College of Physicians** Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery. *Ann. Intern. Med.*, 1997, 127, p. 309–312.
 21. **Poldermans, D., Boersma, E., Bax, J. J., Thomson, I. R., van de Ven, L. L. et al.** 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, p. 1789–1794.
 22. **Lopez-Sendon, J., Swedberg, K., McMurray, J., Tamargo, J., Maggioni, A. P. et al.** Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur. Heart J.*, 2004, 25, p. 1341–1362.
 23. **Auerbach, A. D., Goldman, L.** Beta-blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA*, 2002, 287, p. 1435–1444.
 24. **McGory, M. L., Maggard, M. A., Ko, C. Y.** A meta-analysis of perioperative beta blockade: what is the actual risk reduction? *Surgery*, 2005, 138, p. 171–179.
 25. **Schouten, O., Shaw, L. J., Boersma, E., Bax, J. J., Kertai, M. D. et al.** A meta-analysis of safety and effectiveness of perioperative beta-blocker use for the prevention of cardiac events in different types of noncardiac surgery. *Coron. Artery Dis.*, 2006, 17, p. 173–179.
 26. **Stevens, R. D., Burri, H., Tramer, M. R.** Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth. Analg.*, 2003, 97, p. 623–633.
 27. **Strametz, R., Zwissler, B.** Nutzen der perioperativen β -Blockade. Kritische Bewertung aktueller Metaanalysen. *Der Anaesthetist*, 2006, on-line 09.1.
 28. **Devereaux, P. J., Beattie, W. S., Choi, P. T.** How strong is the evidence for the use of perioperative beta-blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2005, 331, p. 313–321.
 29. **Fleisher, L. A., Beckman, J. A., Calkins, H. et al.** ACC/AHA 2006 Guideline Update on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery: Focused Update on Perioperative Beta Blocker Therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47, p. 2343–2355.
 30. **Rapchuk, I., Rabuka, S., Tonelli, M.** Perioperative use of beta-blockers remains low: experience of a single Canadian tertiary institution. *Can. J. Anaesth.*, 2004, 51, p. 761–767.
 31. **Siddiqui, A. K., Ahmed, S., Delbeau, H., Conner, D., Mattana, J.** Lack of physician concordance with guidelines on the perioperative use of beta-blockers. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 164, p. 664–667.
 32. **Taylor, R. C., Pagliarello, G.** Prophylactic beta-blockade to prevent myocardial infarction perioperatively in high-risk patients who undergo general surgical procedures. *Can. J. Surg.*, 2003, 46, p. 216–222.
 33. **Brady, A. R., Gibbs, J. S., Greenhalgh, R. M., Powell, J. T., Sydes, M. R.** Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J. Vasc. Surg.*, 2005, 41, p. 602–609.
 34. **Juul, A. B., Wetterslev, J., Gluud, C., Kofoed-Enevoldsen, A., Jensen, G. 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, p. 1482.
 35. **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, p. 983–990.
 36. **Redelmeier, D., Scales, D., Kopp, A.** Beta blockers for elective surgery in elderly patients: population based, retrospective cohort study. *BMJ*, 2005, 331, p. 919–920.
 37. **Hoeks, S. E., Scholte, O. P., Reimer, W. J., van Urk, H., Jorning, P. J. et al.** Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2007, 33, p. 13–19.
 38. **Shammash, J. B., Trost, J. C., Gold, J. M., Berlin, J. A., Golden, M. A., Kimmel, S. E.** Perioperative beta-blocker

- withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am. Heart J.*, 2001, 141, p. 148–153.
39. **Giles, J. W., Sear, J. W., Foex, P.** Effect of chronic beta-blockade on peri-operative outcome in patients undergoing non-cardiac surgery: an analysis of observational and case control studies. *Anaesthesia*, 2004, 59, p. 574–583.
 40. **Feringa, H. H., Bax, J. J., Boersma, E., Kertai, M. D., Meij, S. H. et al.** High dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation*, 2006, 114, p. 1344–1349.
 41. **Mangano, D. T., Hollenberg, M., Fegert, G., Meyer, M. L., London, M. J. et al.** Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery-I: Incidence and severity during the 4 day perioperative period. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991, 17, p. 843–850.
 42. **Lindenauer, P. K., Pekow, P., Wang, K., Mamidi, D. K., Gutierrez, B., Benjamin, E. M.** Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, p. 349–361.
 43. **Boersma, E., Poldermans, D., Bax, J. J., Steyerberg, E. W., Thomson, I. R. et al.** Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA*, 2001, 285, p. 1865–1873.
 44. **The POISE Trial Investigators** Rationale, design, and organization of the Perioperative Ischemic Evaluation (POISE) Trial: A randomized controlled trial of metoprolol versus placebo in patients undergoing noncardiac surgery. *Am. Heart J.*, 2006, 152, p. 223–230.
 45. **Schouten, O., Poldermans, D., Visser, L., Kertai, M. D., Klein, J. et al.** Fluvastatin and bisoprolol for the reduction of perioperative cardiac mortality and morbidity in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery: rationale and design of the DECREASE-IV study. *Am. Heart J.*, 2004, 148, p. 1047–1052.

Autor děkuje za cenné rady a neocenitelnou pomoc při úpravě tohoto manuskriptu bývalému učiteli a příteli MUDr. P. Jeriemu.

Došlo 19. 6. 2007.

Přijato 20. 6. 2007.

Adresa pro korespondenci:
 Profesor MUDr. Karel Škarvan, FMH
 Departement Anästhesie
 Universitätsspital Basel
 Spitalstrasse 21

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Generální partner:


Abbott
 A Promise for Life

Hlavní partneři:



Pracujeme pro zdravější svět™



Bristol-Myers Squibb





B. BRAUN
SHARING EXPERTISE



Cheirón®
... dýcháme za Vás.



ASQA
Age. 51 Quid Agit



novo nordisk®