

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

Mají betablokátory stále ještě místo v ochraně myokardu?

Horáček M.

Klinika anesteziologie a resuscitace, FN v Motole a IPVZ, Praha

Souhrn

U jednoho z deseti pacientů po nekardiochirurgické operaci dochází ke kardiovaskulárním komplikacím. Oprávněné jsou proto všechny možné postupy ke snížení tohoto rizika, k nimž patří mimo jiné i podávání betablokátorů v perioperačním období. Jde o postup podložený především výsledky randomizovaných studií provedených Manganem et al. a Poldermansem et al. Nové poznatky však rutinní podávání betablokátorů zpochybňují. V tomto přehledu jsou uvedena současná doporučení pro perioperační betablokádu u nekardiochirurgických operací.

Klíčová slova: nekardiochirurgické operace – perioperační období – betablokáda

Abstract

Do beta-blockers still have their role in myocardial protection?

Cardiovascular complications after non-cardiac surgery occur in one out of ten patients. All possible risk-reducing approaches including perioperative beta-blockade are warranted. Beta-blocker administration is based on the results of randomized controlled studies performed by Mangano et al. and Poldermans et al. However, new findings cast doubt on routine beta-blocker use. Current recommendations for perioperative beta-blockade for non-cardiac surgery are presented in this review.

Key words: non-cardiac surgery – perioperative period – beta-blockade

Anest. intenziv. Med., 18, 2007, č. 5, s. 296–300.

U jednoho z deseti pacientů po nekardiochirurgické operaci dochází ke kardiovaskulárním komplikacím, jako jsou hypertenze nebo hypotenze, infarkt myokardu, selhání levé komory s edémem plic, poruchy srdečního rytmu či iktus [1]. Tyto komplikace nejenom prodlužují hospitalizaci a zvyšují náklady na léčbu, ale mohou též nepříznivě ovlivnit i dlouhodobou prognózu a kvalitu života, zkrátit dožití, ba nezřídka skončit i fatálně. Oprávněné jsou proto všechny možné postupy ke snížení rizika.

K těmto postupům patří mimo jiné i podávání betablokátorů v perioperačním období. Jejich podávání bylo dokonce zahrnuto do souboru bezpečných postupů schváleného National Quality Forum, veřejně prospěšnou společností hodnotící v USA kvalitu poskytované péče [2]. V poslední době se však objevily poznatky a skutečnosti, které bezpečnost a účinnost rutinního podávání betablokátorů v perioperačním období poněkud zpochybňují.

Jsou kritizovány metodologické nedostatky studií provedených v 90. letech minulého století Manganem et al. [3] a Poldermansem et al. [4] a publikovaných v prestižním New England Journal of Medicine, o jejichž výsledky se indikace betablokátorů v perioperačním období především opírá. Tyto příznivé výsledky navíc autoři pozdějších studií nedokázali potvrdit. Mimoto se objevily i studie, které dokonce prokazují škodlivost podávání betablokátorů v peri-

operačním období pacientům s nízkým rizikem kardiálních komplikací [5, 6]. Betablokátory rovněž přestaly být léky první volby k léčbě hypertenze [7]. Ukázalo se totiž, že antihypertenziva z jiných léčebných skupin jsou výhodnější, protože více snižují centrální krevní tlak (tlak v aortě oproti tlaku měřenému manžetou v pažní tepně, studie CAFE) [8] a příznivěji ovlivňují metabolismus. Jaké je tedy současné postavení betablokátorů v perioperačním období?

Doporučení k podávání betablokátorů v perioperačním období vychází ze studií prokazujících příznivé účinky těchto látek u pacientů po akutním infarktu myokardu nebo se srdečním selháním, kdy snižují mortalitu i morbiditu a zlepšují kvalitu života [9, 10]. Vzhledem k tomu, že se na perioperačních kardiovaskulárních komplikacích jistě podílejí i hypertenze a tachykardie, je logické betablokátory v tomto období používat. Betablokátory totiž svým negativně inotropním a negativně chronotropním účinkem snižují spotřebu kyslíku v myokardu, čímž mohou zabránit překročení ischemického prahu, a omezit tak pravděpodobnost vzniku perioperačního infarktu myokardu.

Je však třeba si uvědomit, že toto pojetí je velmi zjednodušené. Betablokátory ovlivňují pouze jednu stranu rovnováhy mezi dodávkou a spotřebou kyslíku. V praxi je stejně důležité upravovat rovněž

i faktory na druhé straně této rovnováhy, které určují dodávku kyslíku, tj. zejména koncentraci hemoglobinu v krvi, saturaci hemoglobinu kyslíkem či perfuzní tlak, respektive průtok krve koronárním řečištěm, ale i viskozitu krve, její fluidokoagulační rovnováhu aj. Podstatná je také skutečnost, že asi jen polovina perioperačních infarktů myokardu vzniká v důsledku nepoměru mezi dodávkou a spotřebou kyslíku v myokardu. Druhá polovina perioperačních infarktů myokardu je důsledkem ruptury ateromového plátu v koronární tepně s nasedající trombózou, vedoucí k dostatečně dlouho trvajícímu úplnému závěru koronární tepny, stejně jako u převážné většiny infarktů myokardu, které s operacemi nesouvisí [11]. K ruptuře přitom dochází hlavně u tzv. vulnerabilních plátů s tenkou vazivovou čepičkou, které zužují méně než 50 % průsvitu koronární tepny. Betablokátory, zejména krátkodobě podávané, mohou tento druhý mechanismus vzniku perioperačních infarktů myokardu ovlivnit jen okrajově, a to zmenšením hemodynamického stresu působícího na plát, což sníží jeho náchylnost k ruptuře. Betablokátory proto nemohou v žádném případě zabránit všem případům perioperačních infarktů myokardu.

Podávání betablokátorů v perioperačním období je podle autoritativních směrnic „Doporučení American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) pro perioperační kardiovaskulární vyšetření u nekardiologických výkonů“ z roku 2002 [12] a aktualizovaných v roce 2006 [13] (dále jen Doporučení) indikováno v těchto případech:

1. Podávání betablokátorů by mělo pokračovat („should be continued“) u pacientů, kteří je již dostávají k léčbě anginy pectoris, příznakových arytmií, hypertenze, nebo pro další indikace doporučené ACC/AHA (směrnice třídy I, tzn. léčba je přínosná, užitečná a účinná, úroveň důkazů C, tj. doporučení podloženo názorem odborníků).
2. Betablokátory by se měly podávat („should be given“) pacientům podstupujícím výkony v cévní chirurgii, u nichž je vysoké riziko srdečních příhod v důsledku ischemie zjištěné při předoperačním vyšetření (třída I, úroveň důkazů B, tj. doporučení na základě jedné randomizované studie nebo nerandomizovaných studií).

Stručně řečeno, betablokátory by se v perioperačním období rozhodně nikdy neměly vysazovat, pokud je pacient již užívá, a měly by se podávat cévněchirurgickým pacientům s vysokým rizikem srdečních komplikací, pokud je již neužívají. O zahájení léčby viz dále.

Kromě těchto dvou jednoznačných indikací třídy I je v Doporučeních dále uvedeno:

3. Betablokátory jsou pravděpodobně doporučeny („probably recommended“) u pacientů podstupujících výkony v cévní chirurgii nebo jiné operace se středním (hrudní, břišní či ortopedické výkony) či vysokým rizikem srdečních komplikací (neodkladné velké výkony, operace aorty a končetinových tepen či výkony spojené s velkou krevní ztrátou),

u nichž se při předoperačním vyšetření zjistí ICHS nebo vysoké srdeční riziko v důsledku přítomnosti četných klinických rizikových faktorů (vyšší věk, nekontrolovaná hypertenze, hypertrofie levé komory, nízká funkční zdatnost, anamnéza iktu, srdečního selhání, diabetes mellitus, nedostatečnost ledvin, srdce, poruchy srdečního rytmu) (třída IIa, tj. existují rozporné důkazy a/nebo odlišné názory o užitečnosti a účinnosti s převahou důkazů či názorů ve prospěch léčby, úroveň důkazů B).

4. Podávání betablokátorů lze uvážit („may be considered“) (třída IIb, tj. existují rozporné důkazy a/nebo odlišné názory o užitečnosti, účinnosti, přičemž užitečnost či účinnost je méně prokázána důkazy nebo podložena názory) u pacientů podstupujících operační výkony se středním nebo nízkým rizikem včetně cévních operací, u nichž se při předoperačním vyšetření zjistilo středně vysoké srdeční riziko definované přítomností jednoho klinického rizikového faktoru (úroveň důkazů C), nebo u pacientů podstupujících cévní operace s nízkým srdečním rizikem, kteří jimi nejsou v současné době léčeni (úroveň důkazů C).

5. Betablokátory by se neměly podávat („should not be given“) pacientům s absolutními kontraindikacemi (úroveň důkazů C).

Tato Doporučení ACC/AHA spočívají především na závěrech dvou randomizovaných studií z 90. let 20. století provedených Manganem et al. a Poldermansem et al. Mangano et al. prokázali u 200 amerických vojenských veteránů (výhradně mužů) s ICHS nebo s rizikovými faktory ICHS podstupujících nekardiologické výkony v celkové anestezii při užívání atenololu snížení rizika celkové mortality o 55 % a přežití bez příhod do dvou let sledování vyšší o 15 % [3]. Poldermans et al. zjistili u 112 cévněchirurgických pacientů s regionálními abnormalitami pohybu stěny myokardu v 1–4 segmentech vyvolanými dobutaminem při předoperačním echokardiografickém zátěžovém vyšetření snížení rizika srdeční smrti nebo nefatálního infarktu myokardu do 30 dnů o 91 % (!) [4].

Při pečlivé analýze výsledků těchto studií se však ukázalo, že obě trpí významnými metodologickými nedostatky. Hlavním omezením Manganovy studie [3] je, že výzkumníci vysadili betablokátory pacientům, kteří je před operací užívali, ale byli zařazeni do placebové skupiny. Tyto pacienty tak ohrozili odnětím betablokátorů. Navíc do analýzy nezapočítali pacienty, kteří zemřeli již v průběhu hospitalizace. Pokud by je zahrnuli, pak by se obě skupiny ve výsledku nelišily. Není ani jasné, proč by krátkodobé užívání atenololu (7 dnů) mělo mít vliv na výsledek až po dobu 2 let.

Poldermans et al. [4] narozdíl od Mangana studovali vysoce vybraný soubor pacientů, protože do své studie zařadili jen 112 (8 %) ze všech 1351 vyšetřených pacientů. Jejich studie navíc nebyla zaslepena a nebyla jasně definována standardní léčba poskytovaná v placebové skupině. Výsledky této studie tudíž platí jen pro úzkou skupinu pacientů cévní chirurgie

s ischemií myokardu vyvolatelnou zátěží (2. doporučení ACC/AHA) a nelze je jednoduše zobecnit pro všechny pacienty podstupující nekardiochirurgické výkony.

Po roce 2000 byly provedeny další randomizované studie perioperačního podávání betablokátorů, jejichž uspořádání nemělo výše uvedené nedostatky. Jejich autoři však příznivé výsledky zjištěné Manganem, respektive Poldermansem et al. nezopakovali. Ve studii MAVS (Metoprolol After Vascular Surgery) u 497 pacientů podstupujících cévní výkony, z nichž žádný betablokátor před operací neužíval, výzkumníci nenašli rozdíl ve sloučeném ukazateli srdeční mortality a morbidity do 30 dnů po operaci [14]. Ani ve studii DIPOM (Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity) u 921 diabetiků s nekardiochirurgickými výkony delšími než 1 hodina nezjistili autoři rozdíl ve sloučeném ukazateli mortality bez rozlišení příčiny, akutního infarktu myokardu (AIM), nestabilní anginy pectoris nebo městnavého srdečního selhání v průběhu doby sledování průměrně 18 měsíců (rozmezí 6–30 měsíců) mezi aktivní (metoprolol 100 mg denně během hospitalizace od večera před operací a nejdéle 8 dnů) a placebovou skupinou [15]. Rovněž badatelé ve studii POBBLE (Perioperative β -blockade) nenašli rozdíl v sloučeném ukazateli pooperačních srdečních příhod v průběhu 30 dnů při srovnání 100 mg metoprololu a placeba u 103 pacientů podstupujících cévní operace pod úrovní renálních tepen [16]. Vzhledem k těmto negativním výsledkům jsou proto dychtivě očekávány výsledky dalších studií POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation, 10 000 pacientů v 11 zemích, výsledky koncem roku 2007) a DECREASE IV (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo – výsledky na jaře 2008).

Rozporné závěry pro indikaci perioperační betablokády přinesly i metaanalýzy dosud publikovaných studií – Auerbach [17, 18], Stevens [19], McGory [20] a Schouten [21] prokázali příznivé účinky, na druhé straně Devereaux et al. [22], kteří zahrnuli nejvíce studií (22) i pacientů (2437), nenašli významný vliv perioperační betablokády na celkovou ani na srdeční mortalitu. Zdůraznili však zvýšené riziko bradykardie a hypotenze vyžadující léčbu. Každý z čtenářů si jistě i sám vzpomene na případy pacientů hypovolemických, septických nebo s poruchou kontraktility myokardu, u nichž akutní, nově zahájená betablokáda dokázala jejich křehkou hemodynamickou rovnováhu zborstit.

Rozsáhlá Lindenauerova studie [5] provedená v USA v 329 nemocnicích u 663 635 pacientů dokonce naznačila, že perioperační podávání betablokátorů pacientům s nízkým rizikem je nevhodné, protože riziko úmrtí je tím u nich vyšší. Vysvětlením může být právě zřejmě hypotenze či bradykardie se snížením srdečního výdeje.

Lindenauerovy výsledky u pacientů s nízkým rizikem pak ve své studii potvrdili Biccard et al. [6]. Tito

výzkumníci analyzovali údaje z již publikovaných randomizovaných prospektivních studií účinků akutní perioperační betablokády na incidenci perioperační ischemie myokardu u pacientů se středním rizikem, definovaným podle Lee Revised Cardiac Risk Score hodnotou ≤ 2 , nebo podstupujících středně rizikové operace (všeobecná chirurgie, ortopedie). Srovnávali incidence pooperačních kardiovaskulárních komplikací spojených s perioperační ischemií myokardu. Zjistili, že akutní betablokáda u těchto pacientů sice snižuje incidenci perioperační ischemie myokardu, ale přitom má jen malý účinek na incidenci kardiovaskulárních komplikací do 12 měsíců po operaci. Dospěli tak k závěru, že podávání betablokátorů pacientům s méně než třemi klinickými rizikovými faktory podstupujícím jiné operace než cévní není oprávněné.

Při indikaci perioperační betablokády je třeba mít na mysli i to, že kardioprotektivní účinek betablokátorů je sice zřejmě skupinový, ale že mezi jednotlivými látkami přesto existují významné rozdíly, které mohou jejich účinnost zřetelně ovlivnit. Ve studiích perioperační blokády byly doposud zkoumány atenolol, bisoprolol, esmolol a nejčastěji metoprolol. To je lipofilní, kardioselektivní látka působící na beta-1-adrenergní receptory s poměrně krátkým účinkem (eliminací poločas 3–7 hodin). Hlavním problémem metoprololu je však to, že je metabolizován v játrech systémem cytochromu P450, a to zejména izoenzymem 2D6, u něhož byl nalezen největší počet genetických polymorfismů. V populaci tudíž existují pomalí metabolizátoři (u nás 6–10 %), středně rychlí, rychlí a dokonce ultrarychlí metabolizátoři, jichž je 5 % populace a ti při obvyklých dávkách léčebného účinku vůbec nedosáhnou [23]. Aktivitu určitého genotypu izoenzymu 2D6 mohou navíc modifikovat různé aktivátory nebo inhibitory či další současně podávané léky (např. amiodaron nebo propafenon ho inhibují), takže rozdíly v koncentraci metoprololu v plazmě u různých jedinců mohou být až desetinásobné [23]. Komplexní metabolismus má i carvedilol užívaný zejména u pacientů se srdečním selháním, kdežto účinek bisoprololu nezáleží na genetické heterogenitě metabolismu.

Podstatné je, že účinek betablokády na srdce lze klinicky jednoduše posoudit podle srdeční frekvence, která by v předoperačním období zřejmě neměla být vyšší než 60/min, zatímco v pooperačním období může být vyšší, a to až do hranice o 20 % nižší, než je ischemický práh [24, 25]. Právě dostatečná kontrola srdeční frekvence je zřejmě klíčovým prvkem ke snížení peri- a postoperační ischemie myokardu a nežádoucích pooperačních příhod [26]. Potvrzuje to i známá skutečnost, že udržovat srdeční frekvenci v žádoucím pásmu v předoperačním období a v průběhu operace většinou nebývá problémem, bývá však obtížné srdeční frekvenci dobře kontrolovat i po operaci při bolesti, hypovolémii, ventilačních potížích, teplotě apod. Vhodnou dávkou betablokátorů bude tudíž nutné titrovat.

Mechanismus příznivého účinku betablokátorů však není úplně objasněn. Obecně je zřejmě způsoben prevencí kardiotoxického účinku katecholaminů vyplavených do oběhu z dřene nadledvin a přelitím („spill-over“) ze synapsí sympatických nervů v důsledku stresu. Jistě úzce souvisí se snížením srdeční frekvence, čímž dochází k prodloužení diastolického času a tím i doby průtoku krve koronárními tepnami zásobujícími levou komoru. Při současném snížení inotropie se tak zlepšuje poměr mezi dodávkou a spotřebou kyslíku v myokardu, uplatňuje se nepochybně i antiarytmický účinek. Příznivě mohou působit i další účinky betablokátorů, jako je snížení uvolňování reninu a následně i tvorby angiotensinu II a aldosteronu (snížení rizika hypokalemie), což pro anesteziologa znamená důsledně dbát na zajištění dostatečné náplně cévního řečiště. Prospěšný je kromě toho i protizánětlivý nebo metabolický účinek (snížení koncentrace mastných kyselin inhibicí lipolýzy).

Ukázalo se však rovněž, že příznivý účinek betablokátorů může záležet i na genetických variacích adrenergických receptorů, což bylo předmětem např. nedávno publikované švýcarské multicentrické studie Zaugga et al. [27]. Autoři v této dvojité slepé, randomizované, placebem ověřované studii srovnávali účinek bisoprololu *per os* po dobu 10 dnů u pacientů podstupujících operační výkony v subarachnoidální anestezii a zjistili, že jeho podávání neovlivnilo výskyt sloučeného výsledného ukazatele kardiovaskulární mortality, nefatálního infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, srdečního selhání a iktu po dobu jednoho roku. Jeho incidence se však významně lišila v závislosti na genotypu beta-1-adrenergického receptoru pacientů, protože u homozygotních nosičů genu kódujícího beta-1-adrenergický receptor typu Arg389Arg (obě alely s argininem v pozici 389) byla 18,7 %, kdežto u ostatních (40 % souboru), kteří měli v jedné nebo v obou alelách místo argininu na pozici 389 glycin (Gly389Arg nebo Gly389Gly), 32,4 % (poměr rizika 1,87; 95% interval spolehlivosti 1,04–3,35; $p = 0,04$) [27].

Není sporu o tom, že vysazení betablokátorů může pacienty poškodit, na druhé straně se ale zdá, že chronická betablokáda nemá stejný ochranný účinek jako betablokáda nově zahájená. Může to být způsobeno např. zvýšením počtu nebo citlivosti beta-adrenergických receptorů. Pacienti s chronickou betablokádou proto mohou vyžadovat zvýšení dávek nebo užití jiných postupů (přidat např. blokátory kalciových kanálů nebo agonisty alfa-2-adrenergických receptorů) [28].

K dalším problémům souvisejícím s betablokádou patří, kdy a jak léčbu betablokátory zahájit, případně kdy a jak ji pak po operaci ukončit, aby pacient nebyl ohrožen odnětím. Názory na to jsou nejrozumnější. Jak již bylo uvedeno, v předoperačním období, je-li srdeční frekvence v žádoucím pásmu, není betablokáda nezbytně nutná. Na druhé straně je však optimální zahájit ji včas a hlavně u stabilizovaného pacienta,

tzn. dostatečně dlouho již před operací, začít malou dávkou betablokátoru a postupně ji zvyšovat podle účinku, jako se to dělá u pacientů se srdečním selháním. V naší běžné praxi je tento postup však většinou téměř nemožný. V závislosti na četnosti perioperačních infarktů myokardu je pak zřejmě nejdůležitější dobře kontrolovat srdeční frekvenci především v časném pooperačním období 48–72 hodin, tj. kromě dalších postupů zajistit rovněž i dostatečnou krevní tlak. Pacienti s nízkým či středním rizikem by zřejmě měli v užívání betablokátorů po operaci pokračovat alespoň jeden týden, pacienti s vysokým rizikem jeden měsíc a pacienti s další jednoznačnou indikací k užívání betablokátorů pak podle dané indikace [29].

Závěrem: Povinné podávání betablokátorů všem pacientům podstupujícím nekardiochirurgické výkony jako měřítko kvality poskytované péče tedy není podle současné úrovně důkazů oprávněné, narozdíl od uvážlivého použití betablokátorů v managementu vysoce rizikových pacientů.

1. Betablokátory jsou jednoznačně indikovány u pacientů s indikací třídy I podle Doporučení ACC/AHA, tj. u pacientů, kteří je již užívají nebo u pacientů vysoce rizikových v cévní chirurgii. Akutně zahájit perioperační betablokádu se mimoto doporučuje u pacientů, kteří betablokátory dosud neužívali a současně mají indikaci třídy I pro jejich užívání nesouvisející se současnou operací (tj. zejména stav po infarktu myokardu, dysfunkce levé komory) a přitom nemají kontraindikace. Tito pacienti by tedy měli užívat betablokátory zejména pro jejich dlouhodobý přínos [30]. Betablokátory by měli být dále léčeni pacienti, kteří v perioperačním období potřebují kontrolu srdeční frekvence a/nebo krevního tlaku [31].
2. Betablokátor volby v současné době není znám, je třeba posoudit výhody a nevýhody jednotlivých látek u konkrétních pacientů, výhodnější jsou látky s dlouhodobým účinkem [32, 33].
3. Dostatečná kontrola srdeční frekvence je zřejmě klíčová pro určení dávky [26].
4. Dosud neexistuje jednoznačná shoda o době zahájení a ukončení perioperační betablokády.

Literatura

1. **Khuri, S. F. et al.** The Department of Veterans Affairs' NSQIP: The first national, validated, outcome-based, risk-adjusted, and peer-controlled program for the measurement and enhancement of the quality of surgical care. National VA Surgical Quality Improvement Program. *Ann. Surg.*, 1998, 228, 4, p. 491–507.
2. **Safe Practices for Better Healthcare: A Consensus Report.** Summary. The National Quality Forum. August 2003. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/qual/nqfpract.htm> (poslední přístup 17.8.2007).
3. **Mangano, D. T. 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, 23, p. 1713–1720.
4. **Poldermans, D. 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, 24, p. 1789–1794.
 5. **Lindenauer, K. et al.** Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 4, p. 349–361.
 6. **Biccard, B. M. et al.** Acute peri-operative beta blockade in intermediate-risk patients. *Anaesthesia*, 2006, 61, 10, p. 924–931.
 7. **Wiysonge, C. S. et al.** Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007 Jan 24, 1, CD002003.
 8. **Williams, B. et al.** Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 2006, 113, 9, p. 1213–1225.
 9. **Freemantle, N. et al.** Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and metaregression analysis. *BMJ*, 1999, 318, 7200, p. 1730–1737.
 10. **Lechat, P. et al.** Clinical effects of β -adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Circulation*, 1998, 98, 12, p. 1184–1191.
 11. **Adesanya, A. O. et al.** Management of perioperative myocardial infarction in noncardiac surgical patients. *Chest*, 2006, 130, 2, p. 584–596.
 12. **Eagle, K. A. 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). *Anesth. Analg.*, 2002, 94, 5, p. 1052–1064.
 13. **Fleisher, L. A. et al.** ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative β -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). *Anesth. Analg.*, 2007, 104, 1, p. 15–26.
 14. **Yang, H. et al.** The effects of perioperative β -blockade: Results of the Metoprolol After Vascular Surgery (MAVS) study, a randomized controlled trial. *Am. Heart J.*, 2006, 152, 5, p. 983–990.
 15. **Juul, A. B. et al.** Effect of perioperative beta-blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *Brit. Med. J.*, 2006, 332, 7556, p. 1482–1488.
 16. **Brady, A. R. et al.** Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blinded controlled trial. *J. Vasc. Surg.*, 2005, 41, 4, p. 602–609.
 17. **Auerbach, A. D., Goldman, L.** Beta-blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA*, 2002, 287, 11, p. 1435–1444.
 18. **Auerbach, A. D., Goldman, L.** Beta-blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: clinical applications. *JAMA*, 2002, 287, 11, p. 1445–1447.
 19. **Stevens, R. D. et al.** Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth. Analg.*, 2003, 97, 3, p. 623–633.
 20. **McGory, M. L. et al.** A meta-analysis of perioperative beta blockade: what is the actual risk reduction? *Surgery*, 2005, 138, 2, p. 171–179.
 21. **Schouten, O. 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, 2, p. 173–179.
 22. **Devereaux, P. J. et al.** 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. *Brit. Med. J.*, 2005, 331, 7512, p. 313–321.
 23. **Bultas, J.** Farmakogenetika, účinek léku a lékové interakce. *Remedia*, 2005, 15, 2, s. 115–119.
 24. **Raby, K. E. et al.** The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth. Analg.*, 1999, 88, 3, p. 477–482.
 25. **Poldermans, D. et al.** 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, 5, p. 964–969.
 26. **Feringa, H. 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, Suppl. 1, p. 1344–1349.
 27. **Zaugg, M. et al.** Adrenergic receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block. The Swiss beta-blocker in spinal anesthesia (BBSA) study: A double-blinded placebo-controlled, multicenter trial with 1-year follow up. *Anesthesiology*, 2007, 107, 1, p. 33–44.
 28. **Giles, J. W. et al.** Effect of chronic beta-blockade on perioperative outcome in patients undergoing non-cardiac surgery: an analysis of observational and case control studies. *Anaesthesia*, 2004, 59, 6, p. 574–583.
 29. **London, M. J. et al.** Perioperative beta-adrenergic receptor blockade: physiologic foundations and clinical controversies. *Anesthesiology*, 2004, 100, 1, p. 170–175.
 30. **Fleisher, L. A.** Perioperative β -blockade: How best to translate evidence into practice. *Anaesth. Analg.*, 2007, 104, 1, p. 1–3.
 31. **Bolsin, S. et al.** β -blockers and statins in non-cardiac surgery. *Brit. J. Med.*, 2007, 334, 7607, p. 1283–1284.
 32. **Redelmeier, D. et al.** Beta-blockers for elective surgery in elderly patients: population based, retrospective cohort study. *Brit. J. Med.*, 2005, 331, 7522, p. 932.
 33. **Hackam, D. G.** Perioperative β -blocker therapy in vascular surgery: Clinical update. *J. Vasc. Surg.*, 2006, 43, 3, p. 632–634.

Došlo 12. 10. 2007.

Přijato 22. 10. 2007.

Adresa pro korespondenci: