

Peroperační betablokáda – Devereaux kontra Poldermans: 2. kolo

Když pečujete o nemocného s prokázanou nebo pravděpodobnou ischemickou chorobou srdeční (ICHS), není vám jistě lhostejné, když reaguje na peroperační stres tachykardií, tachyarytmií, hypertenzí nebo dokonce ischemií myokardu. Za předpokladu, že váš pacient nekrvácí, není hypovolemický a netrpí bolestí nebo infekcí, rozhodnete se asi rozbouraný sympatikus utlmit, nejspíše podáním betablokátoru. Pacient by vám měl být vděčný. Nelze se divit, jestliže jste si položili otázku, zda by nebylo účelné odpovídajícím rizikovým pacientům podat betablokátor profylakticky již před operací. A to nám skutečně světově uznávané, pod vedením anesteziologa Lee Fleishera vypracované a v roce 2006 naposled aktualizované, směrnice americké kardiologické a anesteziologické společnosti doporučují [1]. V říjnu 2007 jste se však mohli v Anesteziologii a intenzivní medicíně dočíst, že toto doporučení se neopírá o přesvědčivou evidenci a že profylaktická peroperační betablokáda zůstává předmětem zanícené debaty [2, 3]. Předním kritikem směrnic je Philip Devereaux, který je na základě své dřívější metaanalýzy přesvědčen, že profylaktická peroperační betablokáda spíše škodí, než chrání. Jeho rozhodnutí tu dosud nejpozitivnější a na první pohled nepřesvědčivější studii Dona Poldermanse, o níž se směrnice opírají, z metaanalýzy pro metodické nedostatky vyloučit, mu jistě v Rotterdamu nezískalo mnoho přátel. Devereaux se však rozhodl neomezit se na metaanalýzu a zorganizoval rozsáhlou mezinárodní, multicentrickou (s účastí 190 nemocnic ve 23 zemích), prospektivní a dvojitě slepou studii peroperační betablokády, nesoucí jméno POISE. POISE měla přinést definitivní odpověď. Studie randomizovala 8351 nemocných s prokázanou nebo možnou ICHS, podrobujících se nekardiologickým výkonům. Polovina pacientů obdržela placebo, druhá polovina retardovanou formu metoprololu (100 mg, 2–4 hodiny před výkonem, 100 mg po výkonu a dále 200 mg denně po dobu 30 dnů). Stojí za zmínku, že žádné centrum se nenacházelo v USA, kde randomizace do skupiny placebo by byla nemyslitelná, a že část výsledků z Kolumbie a Iránu byla ze studie vyloučena na základě podezření z podvodu. Tuto okolnost Devereauxovy odpůrci pochopitelně neopomíjejí zmínit. Netrpělivě očekávané výsledky POISE byly poprvé představeny na listopadovém kongresu American Heart Association a publikovány v květnu 2008 [4]. Publikace však polemiku neukončila a spíše ji ještě více rozdmýchala [5, 6].

Co tedy POISE nalezla? Na první pohled potvrdila Devereauxovo přesvědčení, že betablokáda škodí:

v dané dávce a v daném časování metoprolol zvýšil celkovou mortalitu (3,1 % vs 2,3 %), výskyt cerebrovaskulárního infarktu (stroke, 1,0 % vs 0,5 %), infekce nebo sepse a hypotenze a bradykardie. Konkrétně to znamená, že metoprolol byl zodpovědný za 8 úmrtí, 5 infarktů a 53 případů závažné hypotenze v každém tisíci léčených nemocných. Mortalita, mozkový infarkt a infekce souvisely statisticky významně s hypotenzí. To není překvapující vzhledem k tomu, že převážná většina mozkových infarktů byla ischemického původu. Hypotenze se též považuje za možnou příčinu hypoperfuze splanchniku, translokace střevních toxinů do krevního oběhu a sepse.

V medicíně je jen zřídka všechno černobílé – metoprolol měl také příznivé účinky: snížil výskyt infarktu myokardu, fibrilaci síní a nutnost revaskularizace myokardu a redukoval sloučený ukazatel kardiálních komplikací (srdeční smrt, infarkt a srdeční zástava) z 6,9 % na 5,8 %. Toto je pochopitelně voda na mlýn zastánců peroperační betablokády a autorů amerických směrnic. Hned v průvodním editoriale podrobili Lee Fleisher a Don Poldermans POISE ostré kritice [7]. Vytýkají jí především vysoké dávkování metoprololu (údajně 2–8násobné předávkování), a to již od samého začátku. Jsou přesvědčeni, že betablokátor je třeba podat nejméně týden nebo ještě lépe týdny před operací, a to v minimální dávce; dávku je třeba opatrně titrovat a před operací nastavit s cílem klidové tepové frekvence mezi 50–65/min. Na základě jeho farmakokinetických vlastností považují navíc metoprolol za nevhodný betablokátor a dávají přednost bisoprololu nebo atenololu. I nadále proto doporučují peroperační betablokádu u nemocných s ICHS nebo s vysokým koronárním rizikem, podrobujících se cévněchirurgickým a středně těžkým chirurgickým výkonům. Pochopitelně také u pacientů, kteří betablokatory užívají chronicky, protože jejich náhlé vysazení je prokazatelně nebezpečné.

Pokud se týče dávky metoprololu, není tato kritika zcela oprávněná. Denní dávka metoprololu 200 mg odpovídá obecně doporučené dávce (150–400 mg) a k 8násobnému předávkování lze dospět pouze tehdy, vezmeme-li za základ počáteční dávku doporučenou k léčbě městnavého selhání. Navíc to byl právě Poldermans, který opakovaně zdůrazňoval, že ochranný účinek peroperační betablokády závisí na pečlivém nastavení srdeční frekvence na hodnoty mezi 60 a 65/min [8]. Nižší dávkování metoprololu by sice mohlo vést k lepší snášenlivosti, ale současně také k chybějícímu účinku vzhledem k často masivní stimulaci sympatiku v pooperačním období. Kritika, tento-

krát z opačného hlediska, by na sebe nedala dlouho čekat. I tak byly v den propuštění z nemocnice rozdíly v srdeční frekvenci (71,6/min metoprolol, 78,6/min placebo) a systolickém tlaku (129 a 131 mm Hg) sice statisticky významné, ale klinicky zanedbatelné. Na druhé straně svědčí častý výskyt hypotenze a bradykardie, vedoucí k úmrtí a závažným komplikacím, o riziku, které podstupují nemocní, kteří souhlasí s účastí na podobné studii. Korelace mezi hypotenzí a komplikacemi nasvědčuje tomu, že pooperační péče nebyla, mírně řečeno, optimální, že předpis o přechodném vysazení léku při poklesu systolického tlaku pod 100 mm Hg nebyl postačující, nebo nebyl dodržován, a že hypotenze nebyla zřejmě neprodleně léčena.

Je pravděpodobné, že nasazení betablokády těsně před operací (řídící se podle dnes již historické Manganoovy studie) je zodpovědné za nepříznivé vedlejší účinky POISE studie. Sympatikus sice na jedné straně ohrožuje nemocné komplikacemi vyplývajícími z jeho nadměrné stimulace, na druhé straně je jeho normální funkce nezbytná v případě velké ztráty krve, anémie, hypoxémie, zasvorkování a odsvorkování aorty nebo infekce. Jakkoliv je Poldermansova metoda pozvolné titrace blokátoru již týdny před operací přesvědčující, v praxi je neuskutečnitelná. Stejně jako Fleisherovo alibistické doporučení, aby riziková pacienta s prokázanou nebo suspektní ICHS byli v průběhu peroperační betablokády ošetřováni lékaři, kteří mají „zkušenosti s peroperační hemodynamikou a dokáží její poruchy účinně léčit“. To by však znamenalo všechny tyto nemocné sledovat na jednotkách intenzivní péče! V následující polemice vyslovil Devereaux požadavek, aby Lee Fleisher et al. platné směrnice revidovali a vypočítal, že striktní dodržování směrnic by za 10 let znamenalo 800 tisíc předčasných úmrtí a 500 tisíc peroperačních cerebrovaskulárních infarktů. Fleishman a Poldermans ho obvinili ze senzacechtivosti a šíření paniky. Obávají se, že nebezpečná peroperační tachykardie u rizikových pacientů nebude léčena a nemocní, dlouhodobě léčení betablokátory, je z obavy před komplikacemi před operací vysadí.

Jaký je tedy stav této betablokátorové kontroverze před jejím dalším kolem? Poučení z POISE je jednoznačné: rutinní peroperační, bezprostředně před operací nasazená betablokáda ve fixní a plné dávce u všech nemocných s jistou nebo možnou ICHS podrobujících se cévněchirurgickým a jiným středně těžkým výkonům, není indikována. Naši riziková nemocní s ICHS si zaslouží individuální peroperační péči, která může zahrnovat i podání betablokátoru, jestliže je

klinicky indikován a podán v individuálně přizpůsobené dávce. Nezaslouží si však být vystaveni riziku tohoto vysoce účinného léku podávaného „profylakticky“ na základě strnulých a od praxe vzdálených směrnic.

Polemika ještě zdaleka není ukončena a půjde brzy do dalšího kola. Tak jako POISE není posledním slovem, nebude jím jistě ani holandská studie DECREASE-IV, vedená Poldermansem, jejíž výsledky jsou nyní o to s větším napětím očekávány. Jestliže DECREASE-IV prokáže, že pozvolné předoperační titrování betablokády zabrání nežádoucím komplikacím, že bisoprolol je vhodnější betablokátor než metoprolol a dokáže reprodukovat původní až neuvěřitelné výsledky Rotterdamské skupiny, bude to znamenat sladkou pomstu Dona Poldermanse. Pomstu za to, že jeho studie byla jako závadná a irelevantní vyřazena z Devereauxovy metaanalýzy. Kdyby nešlo o tak závažný aspekt peroperační péče a bezpečnost nám svěřených rizikových nemocných, tato polemika by mohla nahradit leckterý méně napínavý televizní seriál. Na druhé straně nám ukazuje, jak obtížný je klinický výzkum a jak choulostivé může být hledání požadované evidence.

Literatura*

1. **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.
2. **Škarvan, K.** Peroperační betablokáda. *Anest. intenziv. Med.*, 2007, 18, p. 286–295.
3. **Horáček, M.** Mají betablokátory stále ještě místo v ochraně myokardu? *Anest. intenziv. Med.*, 2007, 18, p. 296–300.
4. **POISE Study Group.** Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2008, 371, p. 1839–1847.
5. **London, M. J.** Quo vadis, perioperative beta blockade? Are you „poise'd“ on the brink? *Anesthesiology*, 2008, 106, p. 1025–1030.
6. **Sear, J. W., Giles, J. W., Howard-Alpe, G., Foëx, P.** Perioperative beta-blockade, 2008: What does POISE tell us, and was our earlier caution justified? *B. J. Anaest.*, 2008, 101, p. 135–138.
7. **Fleisher, L. A., Poldermans, D.** Perioperative-blockade: where do we go from here? *Lancet*, 2008, 371, p. 1813–1814.
8. **Poldermans, D., Hoeks, S. E., Feringa, H. H.** Pre-operative risk assessment and risk reduction before surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, 51, p. 1913–1924.

Prof. emer. MUDr. Karel Škarvan
Departement Anaesthesie, Universitaetsspital Basel
e-mail: skarvan@bluewin.ch

*Vyšlo během přípravy časopisu k tisku:

Bangalore, S. et al. Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: meta-analysis. *The Lancet*, Early Online Publication, 12. 11. 2008.

Autoři se staví proti preventivnímu podávání betablokátorů a doporučují odpovídající úpravu směrnic.