

POHNUTÉ LOUČENÍ S PEROPERAČNÍ BETA-BLOKÁDOU

Když jsem si před 6 lety ve svém editoriale dovolil ironickou poznámku, že polemika mezi P. Devereauxem a D. Poldermansem by mohla úspěšně nahradit leckterý televizní seriál [1], nemohl jsem tušit, co se v následujících letech na scéně peroperační beta-blokády (BB) ještě odehraje. Došlo až k obžalobě z masové vraždy! Možná, že tato kauza ani nepatří na stránky seriózního odborného časopisu. Na druhé straně je účinnost betablokátorů v léčbě peroperační ischemie myokardu, tachyarytmií a hypertenze dobře doložena, a proto zůstávají tyto léky i dnes neodmyslitelnou součástí léčebné palety anesteziologů a intenzivistů. Z toho důvodu je na místě se seznámit se současným bojem o jejich roli v peroperační medicíně.

Na základě doporučení amerických kardiologických společností AHA a AAC byla od přelomu století rutinní perioperační BB považována za důležitou komponentu peroperačního managementu nemocných s rizikem kardiovaskulárních komplikací. V některých zemích dokonce sloužila jako kritérium kvality peroperační péče. Tento přístup k peroperační BB byl silně ovlivněn tzv. studiemi DECREASE Dona Poldermanse a pravděpodobně i komerčním zájmem farmaceutického průmyslu. Náhled na peroperační blokádu se však změnil, když v roce 2007 P. Devereaux publikoval studii POISE. Tato dosud největší randomizovaná studie peroperační BB poprvé nahlodala tehdejší přesvědčení, že léčba betablokátorů během operací a v pooperačním období je pro operované prospěšná. POISE sice potvrdila kardioprotektivní účinek BB, ale současně prokázala i její nebezpečné vedlejší účinky: zvýšený výskyt hypotenze, bradykardie, cévních mozkových příhod, infekcí a signifikantní vzestup celkové úmrtnosti. P. Devereaux proto varoval před rutinním zahajováním BB před nekardiálními chirurgickými výkony [2]. Krátce na to (2009) byly publikovány první Směrnice Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro předoperační posouzení kardiálního rizika a peroperační management v nekardiální chirurgii [3]. Bez ohledu na závěry studie POISE a narůstající nedůvěru ke studiím DECREASE, směrnice jednoznačně doporučily zahájit BB u nemocných se známou ischemickou chorobou srdeční (ICHS) nebo s ischemií myokardu při zátěži, stejně jako u nemocných před chirurgickými výkony s vysokým rizikem, zejména v cévní chirurgii. Tato doporučení, spolu s pokračováním chronické BB, byla klasifikována jako doporučení 1. třídy, což předpokládá přítomnost evidence a všeobecného souhlasu expertů, že intervence je prospěšná a účinná. Studie POISE byla kritizována pro chybějící předoperační titraci BB a pro údajně

předávkování metoprololu v důsledku fixní dávky, což údajně vedlo k hypotenzi, orgánové a mozkové hypoperfuzi a zvýšené úmrtnosti. Doporučení se tedy nadále opíralo o příznivé studie DECREASE, což nepřekvapuje, protože hlavní autor těchto studií, D. Poldermans, byl též předsedou pracovní skupiny ESC směrnic. Nicméně byly směrnice též schváleny Evropskou anesteziologickou společností ESA. Ve stejném roce aktualizovaly americké kardiologické společnosti (ACC, AHA) své směrnice z roku 2006, zejména se zaměřením na peroperační BB. Upozornily na nezanedbatelné riziko BB a na skutečnost, že jak peroperační hypotenze, tak bradykardie představují významné rizikové faktory celkové úmrtnosti a mozkových příhod. Pouze pokračování v chronické BB získalo doporučení I. třídy, ostatní indikace byly zařazeny do II. třídy vzhledem k rozporuplným důkazům anebo nejednotným názorem o prospěšnosti a účinnosti BB. Rutinní zahajování BB v den operace s použitím relativně vysokých a fixních dávek, jak tomu bylo ve studii POISE, nebylo doporučeno [4, 5]. Ke stejnému závěru došel v tomto časopise uveřejněný editorial již o rok dříve [1]. Česká kardiologická společnost převzala, jak je jejím zvykem, evropské směrnice ESC. Ve svých doporučeních z roku 2011 pro přípravu kardiaka k nekardiální operaci doporučuje u nemocných s ICHS a u hypertoniků nepřerušovat podávání betablokátorů, a ani předoperační zahájení BB u nemocných s ICHS, stejně jako u nemocných před operací s velkým chirurgickým rizikem nevylučuje [6].

Peroperační BB se stala populárním tématem jak na kongresech, tak v odborném tisku. V diskusích se však čím dál častěji objevovaly pochybnosti o spolehlivosti studií DECREASE. To nakonec v červenci 2011 přimělo vedení Erasmovy Univerzity v Rotterdamu pověřit investigativní komisi vyšetřením Poldermansovy výzkumné činnosti. Již v listopadu téhož roku dospěla komise k závěru, že DECREASE studie jsou zfalšované a profesor D. Poldermans byl na základě porušení akademické integrity propuštěn [7]. Vedení ESC vyjádřilo týden na to politování nad situací D. Poldermanse a přesvědčení, že směrnice vypracované jeho pracovní skupinou se opírají o spolehlivá data. Poldermansův případ a jeho dopad na výzkum a klinickou praxi pronikal na veřejnost velice pomalu. Teprve v srpnu 2012 se píše o šoku, který vyvolala diskreditace významného badatele a jeho 495 publikací, o zhoubném vlivu na kariéry mladých spolupracovníků, na sponzorování výzkumu, o možném poškození četných nemocných a o nejistotě lékařů pracujících na poli per-

operační medicíny [8]. V následujících měsících upozornili vydavatelé kardiologických časopisů, v nichž byly Poldermansovy studie publikovány, své čtenáře na pochybnosti o vědecké integritě a spolehlivosti těchto studií [9, 10]. Dostupné údaje z vyšetřovacího procesu však nedovolily prokázat záměrnou manipulaci dat a nesprávnost závěrů [7]. V červnu 2013 poskytl European Heart Journal (EHJ) Poldermansovi možnost reagovat na kritiku a vysvětlit z jeho hlediska nesrovnalosti zjištěné při vyšetřování studií DECREASE. D. Poldermans prohlásil proti němu vznesená obvinění a pochybnosti o jeho vědecké integritě za nezdůvodněné a kroky podniknuté proti jeho týmu za nespravedlivé [11]. Klíčovou Poldermansovu studii peroperační BB z roku 1999 lze dodnes nalézt v archivu vlivného New England Journal of Medicine. Ke slovu se přihlásili též anesteziologové. Poukazovali na metodické nedostatky POISE studie a varovali, aby lehkomyšlným odmítnutím peroperační BB nebylo „s vodou z vaničky vylito i dítě“. Zdůraznili nezbytnost včasného zahájení BB a její pečlivé titrace, to znamená přístupu, který se zásadně liší od protokolu studie POISE [12–16].

Spor o peroperační BB se vyhroutil v červenci 2013, kdy Bouri S. et al. publikovali online v Heart novou metaanalýzu, z níž vyloučili Poldermansovy studie jako nespolehlivé [17]. Na základě analýzy 9 studií, zahrnujících 10 529 nemocných, došli k závěru, že peroperační blokáda má sice kardioprotektivní účinek (redukce infarktu myokardu o 27 %), ale na druhé straně způsobuje hypotenzi (+ 51 %), zvyšuje výskyt cévních mozkových příhod (+73 %) a především zvyšuje celkovou třicetidenní úmrtnost o 27 %. Nálezy této metaanalýzy odpovídají nálezům studie POISE, která metaanalýze dominovala, proto i jejich závěry jsou identické. Bouri S. et al. považují POISE za spolehlivou a pečlivě provedenou studii a kritizované dávkování metoprololu za správné. Nespokojili se s představením svých nálezů, ale obrátili se na autory směrnic a zodpovědné odborné společnosti s požadavkem neprodleného stažení doporučení peroperační blokády, které se zakládá na zfalšovaných datech. Tento požadavek podtrhli odhadem účinku vymazání perioperační blokády ze směrnic. Pokud by se lékaři v UK doporučením směrnic neřídili, mohlo by dojít k poklesu celkové mortality o 21 %, a bylo by tak možno odvrátit 10 000 iatrogenních úmrtí za rok. Jako reakci na tuto publikaci vyjádřily ESC společně s AHA a ACC na svých webových stránkách pouze znepokojení nad údajnou nespolehlivostí studií, o něž se jejich směrnice opírají. Editorialem se ozvali též oxfordští anesteziologové s velkou zkušeností na poli peroperační BB. Ti se ale postavili za peroperační BB a popsali komu, za jakých okolností a jakým způsobem je nutné be-

tablokátory podávat, aby se předešlo nežádoucím komplikacím [18]. Dne 14. ledna 2014 se objevil v online sekci CardioPulse časopisu EHJ článek, v němž G. D. Cole a D. P. Francis – starší spoluautoři výše zmíněné metaanalýzy [17], ostře kritizují vedení ESC za přetrvávající lpění na doporučení peroperační BB. Svůj odhad počtu zbytečných úmrtí způsobených lékaři, kteří se drží směrnic, rozšířili z UK na Evropu: pro ni vypočítali 400 úmrtí denně a celkem 800 000 úmrtí po dobu pětileté platnosti směrnic. EHJ tento článek okamžitě z domovské stránky odstranil se zdůvodněním, že musí nejdříve projít recenzním řízením. Zabránit bouři rozhovorem na globálním webu a v bulvárním tisku se však už nepodařilo: vyvrcholením byl začátkem roku 2014 blog Larry Hustena na www.forbes.com s titulkem „Medicína nebo hromadná vražda?“ a podtitulkem „Směrnice založené na nevěrohodném výzkumu mohly zapříčinit v Evropě za posledních 5 let 800 000 úmrtí“. Později Husten vytknul vedení EHJ jeho inkviziční metody a falešnou solidaritu s diskreditovaným Poldermansem [19]. Nakonec i seriózní The Sunday Times podlehly pokušení a psaly o 800 000 mrtvých v důsledku BB. Editoři EHJ okamžitě protestovali proti rozšiřování těchto senzacechtivých a nepodložených zpráv po internetu a vysvětlili v editorialem své stanovisko [20]. Upozornili, že se jednak nepodařilo jednoznačně vyvrátit závěry Poldermansových studií, což vysvětluje, proč – až na jednu výjimku – nebyly staženy, jednak napadané ESC doporučení provádění perioperační BB se výrazně liší od přístupu studie POISE. Proto tvrzení o tisících zbytečných, na základě ESC doporučení způsobených úmrtí, prohlásili za zcela neopodstatněné a pouze zneklidňující lékaře a nemocné.

Mezitím pracovní skupiny ACC, AHA a ESC připravovaly vydání nových, aktualizovaných směrnic. V srpnu 2014 byl uveřejněn systematický přehled evidence peroperační BB, vypracovaný v rámci této přípravy nových ACC/AHA směrnic. Analýza 17 studií v podstatě potvrdila nálezy metaanalýzy Bouriho S. et al. Pozoruhodné ale je, že peroperační BB zahájena těsně před operací vedla ke zvýšení celkové úmrtnosti i po vyřazení studie POISE [21].

S napětím očekávané nové ESC směrnice, které jsou tentokrát výsledkem úzké spolupráce evropské ESC a amerických kardiologických společností ACC a AHA, byly uveřejněny online 1. srpna 2014 [22] a představeny na evropském kardiologickém kongresu v Barceloně koncem srpna 2014 [23–24]. Indikací 1. třídy perioperační BB zůstalo pouze pokračování v chronické BB. O dvou dalších indikacích (předoperační zahájení BB před vysoce rizikovými výkony u nemocných s ≥ 2 rizikovými faktory nebo ASA skórem ≥ 3 a u nemocných s ICHS

nebo ischemií myokardu) je možné podle nových směrnic uvažovat. Tyto indikace však patří nově do třídy IIb (prospěšnost a účinnost jsou méně přesvědčivě podloženy důkazy a poznatky). Dále nové směrnice doporučují atenolol a bisoprolol jako betablokátory první volby a zamítají zahájení BB bez několikátýdenní titrace, stejně jako její zahájení u nemocných s nízkým rizikem kardiovaskulárních komplikací. G. D. Cole a D. P. Francis, poté co EHJ jejich kritický online článek odstranil ze své domovské stránky, se obrátili na vlivný British Medical Journal (BMJ), který uveřejnil 29. srpna jejich rozhořčenou kritiku nových ESC směrnic, které podle jejich přesvědčení nerespektují závěry nových metaanalýz a i nadále trvají na doporučení, které se zakládá na zfalšovaných datech. Dále požadují, aby práce na směrnících byla transparentní a připustila věcnou diskusi s alternativními názory [25]. Jejich článek byl doprovázen editorialem šéfredaktorky BMJ F. Godlee, která plně podpořila jejich požadavky a důrazně varovala před nebezpečnými následky pochybného výzkumu a zmanipulovaných směrnic [26]. Po recenzi EHJ konečně 21. září kritický článek G. D. Coleho a D. P. Francise uveřejnil. Provokativní odhady počtu úmrtí v důsledku BB byly sice odstraněny, autoři však trvají na vyškrtnutí zahajování perioperační BB ze směrnic a ostře kritizují jak jejich autory, tak redakční radu. Cenný je jejich podrobný rozbor příčin podvádění ve výzkumu a jejich návrhy, jak podvody včas odhalit a zabránit poškození nemocných [27]. Ve stejném čísle EHJ je uveřejněn editorial (původně online 6. 2. 2014), ve kterém vedoucí redaktori obhajují ESC doporučení peroperační BB a distancují se od nezodpovědných závěrů, opírajících se o nejistá data [20].

Toto je zatím poslední dějství této „tragikomedie“ na konci roku 2014. Štědře sponzorovanému výzkumu se po dobu téměř 20 let nepodařilo zodpovědět jednoduchou otázku: u koho je nově zahájená perioperační BB před nekardiálními operacemi indikována? Soubor epidemiologů a „metaanalystů“, kteří možná nikdy nevstoupili do operačních sálů nebo na jednotky pooperační péče, skončil bez vítěze. Jeden soupeř byl diskvalifikován, druhý se pokusil prosadit se studií, která v důsledku nešťastné koncepce a možná i nedbalé pooperační péče ohrozila zdraví a životy nemocných. Aktualizované směrnice kardiologických společností se jednoznačnému stanovisku k peroperační BB vyhnuly a nebulózními doporučeními třídy IIb se možná chrání před případnou hromadnou žalobou poškozených nemocných. Doporučená předoperační titrace betablokátoru a jeho výběr nejsou navíc podloženy spolehlivou evidencí. Peroperační období je v podstatě dynamický proces, zahájený operačním traumatem a reakcí organismu na to-

to trauma. V tomto procesu se střídají fáze, kdy nadměrná aktivita sympatiku ohrožuje integritu kardiovaskulárního systému s fázemi, kdy přiměřená aktivita sympatiku je nezbytná pro udržení normálního srdečního výdeje, perfuzního tlaku a nabídky kyslíku. V jedné fázi může betablokátor zachránit život, v jiné život ohrozit. Jen lékař, který o nemocného během perioperačního období pečuje, může rozhodnout, zda a kdy nemocný BB potřebuje. Totéž platí i pro volbu, dávku a způsob aplikace betablokátoru. Jsem přesvědčen, že se zkušenosti anesteziologové a intenzivisté při své práci dobře obejdou bez ambivalentních doporučení sporných ESC/ESA směrnic [28].

LITERATURA

1. Škarvan, K. Peroperační betablokáda-Devereaux kontra Poldermans: 2. kolo. *Anest. intenziv. Med.*, 2008, 19, p. 295–296.
2. POISE Study Group, Devereaux, P. et al. Effects of extended release-metoprolol succinate in patients undergoing noncardiac surgery (POISE Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008, 371, p. 1839–1847.
3. Poldermans, D., Bax, J. J., Boersma, E., de Hert, S., Eeckhout, E. et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur. Heart J.*, 2009, 30, p. 2769–2812.
4. Fleischmann, K., E., Beckman, J., A., Buller, C.E. et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta-blockade. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 54, p. 2102–2128.
5. Chopra, V., Eagle, K. A. Perioperative β -blockers for cardiac risk reduction: time for clarity. *JAMA*, 2010, 303, p. 551–552.
6. Skalická, H., Bruthans, J., Hradek, J. Příprava kardiáka k nekardiální operaci. *CorVasa*, 2011, 53, Supp 01, p. 78–85.
7. Erasmus Medical Center, Follow-up Investigative Committee Report on the 2012 Follow-up investigation of possible breaches of academic integrity. Dostupné na [www: http://www.erasmusmc.nl](http://www.erasmusmc.nl).
8. Chopra, V., Eagle, K. A. Perioperative mischief: the price of academic misconduct. *Am. J. Med.*, 2012, 125, p. 953–955.
9. Editors of JACC Notice of concern. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, 60, p. 2696–2697.
10. Lüscher, T. F. The codex of science: honesty, precision, and truth-and its violations. *Eur. Heart J.*, 2013, 34, p. 1018–1023.
11. Poldermans, D. Don Poldermans MD PhD, replies to European Heart Journal Editorial. *Eur. Heart J.*, 2013, 34, p. 1693–1698.
12. Stone, J. G., Khambatt, H. J., Sear, J. W., Foex, P. Beta blockers: must we throw the baby out with the bath water? *Anest. Analg.*, 2009, 108, p. 1987–1990.
13. Sellevold, O. F. M., de Hert, S., Pelosi, P. A major step forward: guidelines for the management of cardiac patients for non-cardiac surgery-the art of anaesthesia. *Eur. J. Anaesth.*, 2010, 27, p. 89–91.
14. Sear, J. W., Foex, P. Recommendations on perioperative β -blockers: differing guidelines: so what should the clinician do? *Br. J. Anaesth.*, 2010, 104, p. 273–275.

15. London, M. J. New practice guidelines for perioperative beta blockade from the United States and Europe: incremental progress or a necessary evil? *Can. J. Anesth.*, 2010, 57, p. 301–312.
16. Preckel, B., Poels, M., Wappler, F., Schlack, W., Buhre, W. Perioperative β -Rezeptoren-Blockade. *Der Anaesthetist*, 2010, 59, p. 643–651.
17. Bouri, S., Shun-Shin, M. J., Cole, G. D., Mayet, J., Francis, D. P. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of β -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart*, 2014, 100, p. 456–464.
18. Foex, P., Sear, J. W. β -blockers and cardiac protection: 5 yr on from POISE. *Br. J. Anaesth.*, 2014, 112, p. 206–210.
19. Husten, L. Medicine or mass murder? Guideline based on discredited research may have caused 800,000 deaths in Europe over the last 5 years. Dostupné na [www: http://www.forbes.com/sites/larryhusten/2014/01/15/](http://www.forbes.com/sites/larryhusten/2014/01/15/)
20. Lüscher, T. F., Gersh, B., Landmesser, U., Ruschitzka, F. Is the panic about beta-blockers in perioperative care justified? *Eur. Heart J.*, 2014, 35, p. 2442–2444.
21. Wijeyundera, D. N., Duncan, D., Nikonde-Price, C., Virani, S. S., Washam, J. B., Fleischmann, K. E., Fleischer, L. A. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: A systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*, 2014, Aug 1 Epub ahead of print.
22. Kristensen, S. D., Knuuti, J., Savarte, A., Anker, S., Bøtker, H. E. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur. Heart J.*, 2014, 35, p. 2383–2431.
23. Kristensen, S. D., Knuuti, J. New ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur. Heart J.*, 2014, 35, p. 2344–2345.
24. Anderson, J. L., Antman, E. M., Harold, J. G., Jessup, M., O’Gara, P. T. et al. Clinical practice guidelines on perioperative cardiovascular evaluation: collaborative efforts among the ACC, AHA and ESC. *Eur. Heart J.*, 2014, 35, p. 2342–2343.
25. Cole, G. D., Francis, D. P. Perioperative β blockade: guidelines do not reflect the problems with the evidence from the DECREASE trials. *Br. Med. J.*, 2014, 349, p. 5210.
26. Godlee, F. How guidelines can fail us. *Brit. Med. J.*, 2014, 349, p. g5448.
27. Cole, G. D., Francis, D. P. The challenge of delivering reliable science and guidelines: opportunities for all to participate. *Eur. Heart J.*, 2014, 35, p. 2435–2440.
28. Bolsin, S. N., Colson, M. European perioperative β blockade guidelines must be changed immediately to safeguard patients. *Br. Med. J.*, 2014, 349, p. g5768.

Adresa pro korespondenci:

Prof. emer. MUDr. Karel Škarvan

Departement Anesthesie und Intensivmedizin

Universitätsklinik Basel

e-mail: Karl.Skarvan@usb.ch