

Периоперативное применение β-адреноблокаторов и риск сердечно-сосудистых осложнений: все ли вопросы решены?

Ю.М. Лопатин^{1,2}

¹Волгоградский государственный медицинский университет; ²Волгоградский областной кардиологический центр. Волгоград, Россия

Perioperative beta-adrenoblocker therapy and cardiovascular event risk: are all the problems solved?

Yu.M. Lopatin^{1,2}

¹Volgograd State Medical University; ²Volgograd Region Cardiology Centre. Volgograd, Russia

Статья посвящена возможностям применения β-адреноблокаторов в периоперационном периоде у больных с некардиальным хирургическим вмешательством. Проанализированы результаты рандомизированных клинических испытаний POISE (2007) и DECREASE (1999-2009).

Ключевые слова: некардиальные хирургические вмешательства, периоперационный период, β-адреноблокаторы, бисопролол.

The paper focuses on beta-blocker potential in perioperative period among the patients undergoing non-cardiac surgery. The results of two randomised clinical trials, POISE (2007) and DECREASE (1999-2009), are analysed.

Key words: Non-cardiac surgery, perioperative period, beta-adrenoblockers, bisoprolol.

«100 миллионов взрослых пациентов по всему миру ежегодно подвергаются несердечным хирургическим вмешательствам, и один миллион из них сталкивается с периоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями».

Dr. Philip J. Devereaux
McMaster University, Hamilton, Канада

Цитата, выбранная в качестве эпиграфа для настоящего обзора, принадлежит доктору Devereaux PhJ, главному исследователю рандомизированного клинического испытания (РКИ) POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) [1], результаты которого впервые были представлены на научной сессии Американской Ассоциации Сердца в 2007г, положив начало активному обсуждению темы целесообразности применения β-адреноблокаторов (β-АБ) в периоперационном периоде у больных с оперативными вмешательствами не на сердце (далее некардиальные).

В США действия практикующих врачей по ведению пациентов в периоперационном периоде, так называемых, некардиальных хирургических вмешательств (не относящихся к коронарному шунтирова-

нию или операциям по поводу врожденных и приобретенных пороков сердца) регламентируют рекомендации Американского Колледжа Кардиологов и Американской Ассоциации Сердца (ACC/AHA) 2007 [2]. Они были опубликованы уже после представления результатов РКИ POISE [1] и рассматривают терапию β-АБ как важный компонент профилактики развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данной категории пациентов.

Почему же целесообразность применения β-АБ в периоперационном периоде у больных, перенесших некардиальные оперативные вмешательства, стала предметом столь активных дискуссий?

Для этого целесообразно рассмотреть более подробно РКИ POISE [1]. Целью этого рандомизирован-

© Лопатин Ю.М., 2009
e-mail: lopatin@vlpost.ru

[Лопатин Ю.М. — ¹заведующий кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ; ²заведующий отделом ишемической болезни сердца].

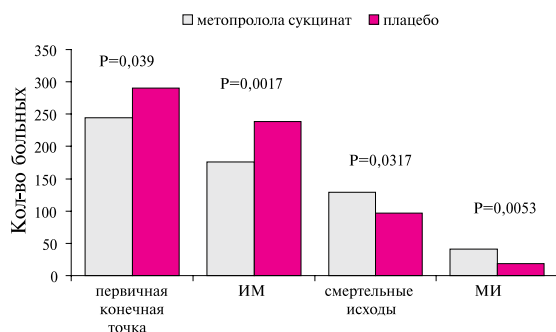


Рис. 1 Основные клинические события в исследовании POISE.

ного, плацебо-контролируемого исследования стало изучение влияния β-АБ метопролола сукцината замедленного высвобождения на риск развития основных сердечно-сосудистых событий у больных, которым выполнялись некардиальные хирургические вмешательства.

Пациентов включали в исследование в случае, если им выполняли операции на магистральных артериях (эндартэктомию из каротидных артерий не входила в их число), и у них в анамнезе имели место ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболевания периферических артерий, инсульты (МИ), госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН). Больные могли соответствовать любым трем из следующих критериев: оперативные вмешательства при заболеваниях грудной и брюшной полости, анамнез ХСН, транзиторных ишемических атак, сахарный диабет (СД), уровень креатинина > 175 мкмоль/л, возраст > 70 лет, а также выполнение неотложных хирургических вмешательств.

В исследовании участвовали 8351 пациент, соответствующий вышеуказанным критериям включения; лечение начиналось через 2–4 ч до оперативного вмешательства и продолжалось в течение 30 дней. Режим дозирования β-АБ метопролола сукцината: 100 мг препарата за 2–4 ч до операции, 100 мг на протяжении 6 ч после операции и, далее, 200 мг/сут, начиная с 12 ч. после хирургического вмешательства. Иными словами, в день выполнения операции больные получали до 400 мг (!) метопролола сукцината. В качестве первичной конечной точки было выбрано сочетание следующих событий: смерть по сердечно-сосудистой причине (далее сердечная смерть), нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и нефатальная остановка сердца.

Было установлено (рисунок 1), что β-АБ метопролола сукцинат, назначенный в указанном выше режиме, по сравнению с плацебо, обеспечивает снижение первичной конечной точки на 16% — отношение рисков (ОР) 0,84, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,70–0,99 ($p=0,0399$). В группе метопролола сукцината реже наблюдались случаи ИМ — 176 (4,2%) vs 239 (5,7%) у больных, получавших плацебо, ОР 0,73, 95% ДИ 0,60–0,89 ($p=0,0017$). С другой сто-

роны, у пациентов, находящихся на терапии метопролола сукцинатом, чаще развивались смертельные исходы — 129 (3,1%) vs 97 (2,3%) в группе плацебо, ОР 1,33, 95% ДИ 1,03–1,74 ($p=0,0317$), а также МИ: 41 (1,0%) vs 19 (0,5%), соответственно, ОР 2,17, 95% ДИ 1,26–3,74 ($p=0,0053$).

Авторы РКИ POISE [1] пришли к заключению о необходимости пересмотра рекомендаций по назначению β-АБ в периоперационном периоде у больных с некардиальными оперативными вмешательствами.

Очевидно, что поводом к активной дискуссии по поводу целесообразности применения β-АБ в периоперационном периоде стало повышение риска смерти от всех причин, а также частоты развития МИ, полученные в РКИ POISE [1]. В двух других РКИ [3,4], выполненных с участием меньшего числа пациентов ($n=1417$), β-АБ метопролол, назначенный либо непосредственно перед операцией, либо за сутки до нее также не снижал риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов; в этих исследованиях лечение метопрололом было весьма непродолжительным.

Значительно большее число пациентов ($n=8351$), включенных в РКИ POISE [1], не могло не повлиять на формирование выводов последнего мета-анализа, посвященного обсуждаемой проблеме. Объединенные результаты 33 РКИ ($n=12306$), в которых изучалось применение β-АБ в периоперативном периоде при некардиальных хирургических вмешательствах, показали, что препараты снижают риск смерти от всех причин, сердечной смерти, а также риск развития ХСН, возникновения нефатальных ИМ и проявлений ишемии миокарда, но способствуют увеличению риска развития МИ [5].

Даже если рассматривать результаты РКИ POISE [1] как повод для дискуссии о целесообразности назначения β-АБ в периоперационном периоде у больных при некардиальных хирургических вмешательствах, то с практической точки зрения уже сейчас необходимо ответить на следующие вопросы:

- Каким пациентам в периоперационном периоде все-таки показаны β-АБ, иными словами, в каких случаях преимущество препаратов будет преобладать над потенциальным риском развития неблагоприятных исходов?
- В какие сроки до оперативного вмешательства следует начинать терапию β-АБ, и как при этом осуществлять титрование суточной дозы препарата?
- Как долго следует продолжать терапию β-АБ после операции?
- Как терапия β-АБ у данной категории пациентов будет сочетаться с другими препаратами, обладающими позитивным влиянием на прогноз, например, статинами?

Попытаемся найти ответы на приведенные выше вопросы в результатах программы DECREASE (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress

Таблица 1

РКИ, входящие в состав программы DECREASE

РКИ (год)	Цель	Количество пациентов (n)
DECREASE I (1999)	Доказать, что периоперативное использование бисопролола снижает риск сердечной смерти и развития нефатальных ИМ у больных с высоким риском при операциях на сосудах	1351
DECREASE II (2006)	Доказать, что терапия бисопрололом снижает потребность в неинвазивной преоперативной оценке больных промежуточного риска, подвергаемых операциям на сосудах	1476
DECREASE III (2008)	Доказать, что периоперативное назначение флувастатина снижает риск сердечной смерти и развития нефатальных ИМ, а также проявления ишемии миокарда у больных высокого риска, подвергаемых операциям на сосудах	500
DECREASE IV (2009)	Оценить эффективность и безопасность бисопролола, флувастатина и их комбинации в отношении сердечной смерти и ИМ у больных промежуточного риска при хирургических вмешательствах	1066
DECREASE V (2007)	Оценить профилактическое значение коронарной реваскуляризации у больных, планируемых на сосудистые операции с выраженными проявлениями ишемии миокарда в предоперационном периоде	101
DECREASE VI (2009)	Изучить прогностические возможности маркера NT-про BNP в предоперационном периоде у больных, планируемых на некардиальные хирургические вмешательства	1800

Примечание: NT-про BNP — аминоконцевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Echocardiography), объединившей в себе несколько РКИ с общим количеством пациентов (n=6294), подвергнутых некардиальным хирургическим вмешательствам (таблица 1).

Поиск ответов на поставленные вопросы, очевидно, следует начинать с четкого обозначения того, что подразумевает такое широкое понятие как некардиальные хирургические вмешательства. Эксперты АСС/АНА разделяют процедуры, относящиеся к некардиальным хирургическим вмешательствам, на три категории риска (высокий, промежуточный, низкий) в зависимости от частоты развития таких неблагоприятных событий как сердечная смерть и нефатальный ИМ (таблица 2).

С другой стороны, каждое из оперативных вмешательств, отраженных в таблице 1, может быть выполнено у пациентов, относящихся к различным категориям риска.

Обратимся к оценке риска кардиальных осложнений, предложенной в многоцентровом РКИ DECREASE I (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography) [6]. Это РКИ явилось первым крупным исследованием, продемонстрировавшим преимущества назначения β-АБ больным при некардиальных оперативных вмешательствах: резекция аневризмы аорты, аорто-феморальное шунтирование, реконструктивные операции на артериях. Пациентов включали в исследование при наличии у них следующих факторов риска (ФР): возраст > 70 лет, наличие стенокардии, ИМ в анамнезе (Q-ИМ на электрокардиограмме), ХСН, желудочковых аритмий, СД, нарушенная толерантность к физической нагрузке (невозможность оставаться обычно физически активным в течение дня). При этом под высоким кардиальным риском подразумевалось наличие у больных > 3 ФР, промежуточным — 1-2 ФР и низким — отсутствие ФР. Положительные результаты стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ)

с добутином также рассматривались как признак высокого риска кардиальных осложнений.

В РКИ DECREASE I [6] скрининг прошли 1351 больной, 846 из которых имели ≥ 1 ФР, из них у 173 пациентов были обнаружены признаки ишемии миокарда во время стресс-ЭхоКГ с добутином. 112 больных высокого риска были рандомизированы на прием бисопролола (n=59) или стандартного лечения (n=53). Следует заметить, что бисопролол (Конкор®, НИКОМЕТ, Норвегия) назначали в дозе 5-10 мг/сут. однократно, по крайней мере, за 1 неделю до операции (в среднем 37 дней), далее пациенты принимали препарат на протяжении 30 дней. Первичной конечной точкой в РКИ DECREASE явилось сочетание сердечной смерти и нефатального ИМ.

Было установлено, что через 30 дней наблюдения сердечная смерть и нефатальный ИМ (первичная конечная точка) имели место у 3,4% больных в группе бисопролола в сочетании со стандартным лечением и у 34% пациентов, получавших только стандартное лечение — 90% снижение риска в пользу бисопролола (p<0,001) (рисунок 2).

Таблица 2

Категории риска при некардиальных хирургических вмешательствах

Категории риска	Процедуры
Процедуры высокого риска (риск > 5%)	Операции на аорте и других крупных артериях Хирургия периферических артерий
Процедуры промежуточного риска (риск 1-5%)	Внутрибрюшная и внутригрудная хирургия Каротидная эндартерэктомия Операции на голове и шее Ортопедические операции Операции на предстательной железе
Процедуры низкого риска (риск < 1%)	Эндоскопические процедуры Процедуры на поверхности кожи Хирургия катаракты Хирургия молочной железы Амбулаторные оперативные вмешательства

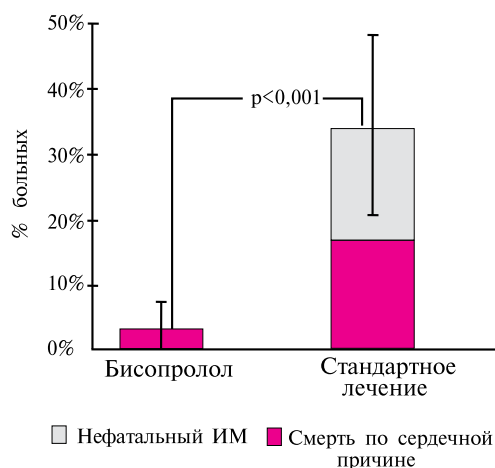


Рис. 2 Частота смерти по сердечной причине и нефатальный ИМ в исследовании DECREASE I.

Примечательно, что оценка долгосрочных кардиопротективных эффектов β -АБ бисопролола (на протяжении 2 лет) у больных, перенесших некардиальные хирургические вмешательства [7], также продемонстрировала приоритет бисопролола (61% снижение риска в пользу препарата): развитие первичной конечной точки у 12% пациентов в группе бисопролола и 32% — в группе стандартного лечения ($p < 0,025$) (рисунок 3).

Исходя из результатов РКИ DECREASE I [6] ответ на поставленные первые три вопроса очевиден: у больных с высоким риском, подвергаемых сосудистым хирургическим операциям, назначение β -АБ бисопролола (начально в дозе 5 мг/сут. однократно, с последующим ее увеличением через 1 неделю до 10 мг/сут. при частоте сердечных сокращений (ЧСС) > 60 уд/мин), в сроки, по крайней мере, за 1 неделю до операции обеспечивает снижение риска сердечной смерти и нефатальных ИМ через 30 дней и 2 года наблюдения.

Во втором РКИ программы DECREASE — DECREASE II [8] проверялась гипотеза: терапия бисопрололом снизит потребность в неинвазивной преоперативной оценке больных промежуточного

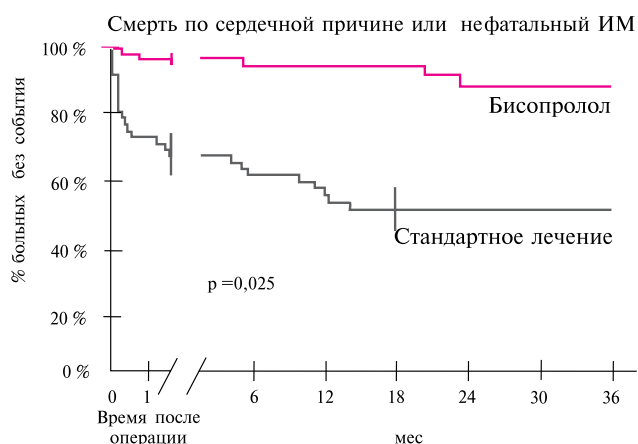


Рис. 3 Долгосрочные кардиопротективные эффекты бисопролола в исследовании DECREASE I.

риска при операциях на сосудах. Решение этой задачи имеет большое практическое значение, т. к. все пациенты, у которых планируются операции на магистральных артериях, должны пройти обследование на предмет диагностики у них ИБС. Очевидно, что назначение неинвазивных исследований в таком случае может вызвать задержку в выполнении самого хирургического вмешательства.

Из 1476 больных, включенных в РКИ DECREASE II [8]: 354 (24%) имели низкий риск (0 ФР); 770 (52%) пациентов — промежуточный риск (1-2 ФР); 352 (23%) больных — высокий риск (> 3 ФР).

Стресс-ЭхоКГ была выполнена у 386 пациентов промежуточного риска, а 384 больных этой группы (без стресс-ЭхоКГ) составили группу сравнения. Заметим, что эти две группы больных не отличались друг от друга по исходным характеристикам, включая частоту отдельных проявлений ИБС. β -АБ бисопролол получали все пациенты, включенные в РКИ DECREASE II, причем обязательным условием служила необходимость достижения ЧСС 60-65 уд/мин.

Первичной конечной точкой явилось сочетание сердечной смерти и нефатальных ИМ к 30 дню после

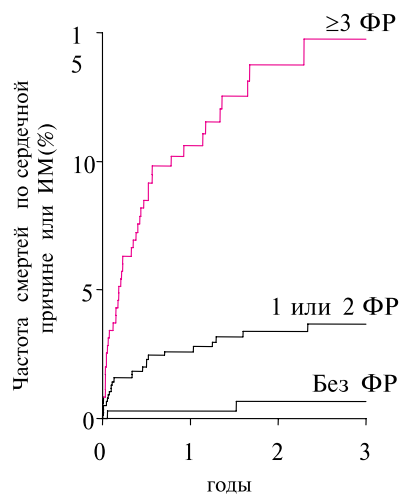
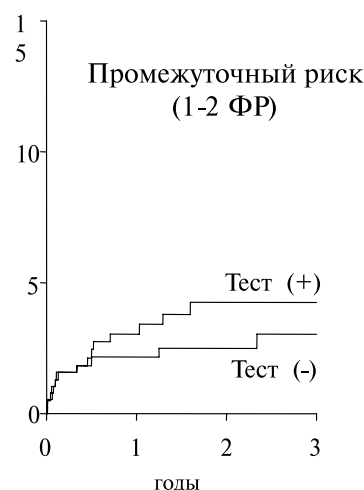


Рис. 4 Сердечная смерть или ИМ в исследовании DECREASE II.



операции. Под сердечной смертью подразумевались гибель больных от острого ИМ, жизнеугрожающих аритмий, рефрактерной ХСН или внезапной смерти. Такое обозначение имело место во всех РКИ проекта DECREASE.

Было установлено, что частота распространения первичной конечной точки (сердечная смерть и нефатальный ИМ) в группах больных низкого, промежуточного и высокого риска составила 0,3%, 2,2% и 8,5%, соответственно ($p < 0,001$). Через 3 года наблюдения в этих группах пациентов сердечная смерть и нефатальный ИМ наблюдались в 0,7%, 3,7% и 14,8% случаев, соответственно (рисунок 4).

Отсутствовали отличия между подгруппами (со стресс-ЭхоКГ до операции и без) пациентов с промежуточным риском по частоте развития первичной конечной точки — 2,3% vs 1,8%, ОР 0,78, 95% ДИ 0,28–2,1 (рисунок 4). При этом время ожидания оперативного вмешательства у больных промежуточного риска составило в среднем 53 дня в подгруппе выполнения стресс-ЭхоКГ (13–121 день) и только 34 дня (7–88 суток) в подгруппе без стресс-ЭхоКГ ($p < 0,001$).

Примечательно, что частота развития первичной конечной точки находилась в четкой зависимости от эффективности контроля ЧСС в дооперационном периоде (рисунок 5). У больных с ЧСС < 65 уд/мин реже развивались сердечная смерть и нефатальный ИМ по сравнению с другими пациентами — 1,3% vs 5,2%, ОР 0,24, 95% ДИ 0,09–0,66 ($p < 0,003$). Оказалось, что увеличение ЧСС на каждые 5 уд/мин, ассоциируется с повышением риска развития первичной конечной точки в 1,5 раза — 95% ДИ 1,1–2,0 ($p < 0,006$).

Такие результаты еще раз подчеркивают важность оценки риска у больных при некардиальных хирургических вмешательствах; у пациентов промежуточного риска при эффективном контроле ЧСС с помощью β -АБ бисопролола безопасно исключение из схемы обследования стресс-ЭхоКГ, что позволяет устранить потенциальную задержку выполнения оперативного вмешательства.

Ответ на четвертый вопрос о возможностях сочетания β -АБ со статинами у пациентов при некардиальных хирургических вмешательствах, может быть получен при анализе двух других РКИ — DECREASE III и IV [9,10].

В плацебо-контролируемом РКИ DECREASE III [9] изучались кардиопротективные эффекты флувастатина замедленного высвобождения в дозе 80 мг/сут. у больных с высоким риском, которым планируются операции на сосудах. В исследование были включены 500 пациентов; флувастатин замедленного высвобождения или плацебо добавляли к базисной терапии, включающей β -АБ (в 73% случаев — бисопролол). Первичной конечной точкой явились случаи выявления ишемии миокарда по данным мониторингирования ЭКГ в 12 отведениях

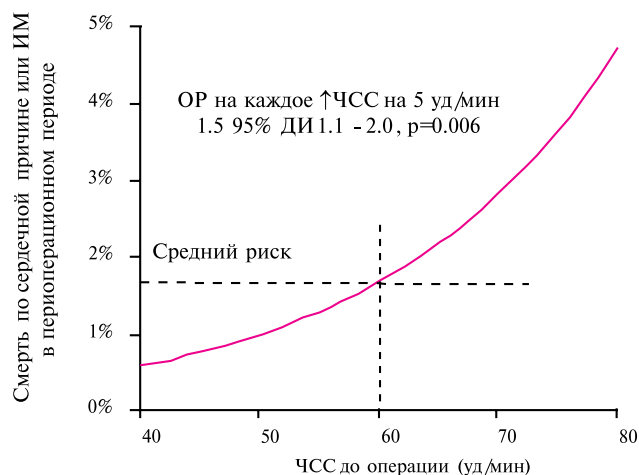


Рис. 5 Взаимосвязь частоты сердечных смертей и ИМ с эффективностью контроля ЧСС в исследовании DECREASE II.

и измерения концентрации тропонина Т на 1, 3, 7 и 30 день после оперативного вмешательства. Вторичной точкой явились случаи сердечной смерти и ИМ.

Установлено, что первичная конечная точка наблюдалась у 10,9% больных в группе флувастатина и 18,9% в группе плацебо — ОР 0,56; 95% ДИ 0,35–0,89. Вторичная конечная точка встречалась в 4,8% и 10,0%, соответственно — ОР 0,48; 95% ДИ 0,24–0,95.

Таким образом, флувастатин замедленного высвобождения, добавляемый к терапии β -АБ, снижает вероятность развития неблагоприятных исходов у больных высокого риска, подвергаемых операциям на сосудах.

Эффективность β -АБ и статинов в профилактике периоперационных осложнений, но уже у больных с промежуточным риском при некардиальных хирургических вмешательствах была проанализирована в РКИ DECREASE IV [10]. Промежуточный риск у пациентов, включенных в это РКИ, определялся на основании клинических данных и типа хирургического вмешательства (в данном исследовании выполнялись операции на различных органах и системах). До операции 1066 больных были рандомизированы на прием бисопролола (стартовая доза 2,5 мг/сут. с последующим ее титрованием до достижения ЧСС 50–70 уд/мин), флувастатина (фиксированная доза 80 мг/сут.), комбинацию препаратов или терапию без этих препаратов (контроль). Терапия начиналась в среднем за 34 дня до оперативного вмешательства. Под первичной конечной точкой подразумевалось сочетание случаев сердечной смерти и ИМ к 30 дню после операции.

Первичная конечная точка в РКИ DECREASE IV была достигнута у 43 (4,0%) больных: у 5 (1,9%) на бисопрололе, у 11 (4,1%) на терапии флувастатином, у 6 (2,2%) — на комбинации препаратов и у 21 пациента (7,8%), относящегося к контролю.

У пациентов, рандомизированных в группу бисопролола ($n=533$), реже встречались случаи сер-

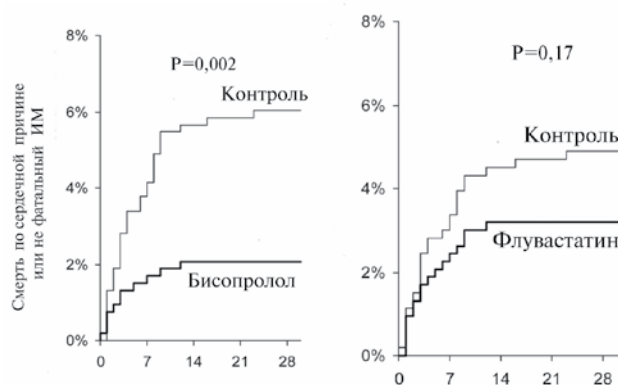


Рис. 6. Частота сердечной смерти или нефатального ИМ в исследовании DECREASE IV.

дечной смерти и ИМ, чем в группе контроля – 2,1% vs 6,0% случаев, ОР 0,34, 95% ДИ 0,17-0,67 ($p=0,002$). У больных, принимавших флувастатин, также реже, чем в группе контроля, наблюдались компоненты первичной конечной точки, однако эта разница не была достоверной по мнению авторов из-за короткой продолжительности наблюдения: 3,2% vs 4,9% случаев – ОР 0,65, 95% ДИ 0,35-1,10 ($p=0,17$)

Литература

- POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839-47.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2007; 116: e418-99.
- Yang H, Raymer K, Butler R, et al. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006; 152: 983-90.
- Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *Br Med J* 2006; 332: 1482.
- Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh Sh, et al. Perioperative β blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008, DOI:10.1016/S0140-6736(08)61560-3.
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, 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: 1789-94.
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al., for the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery. *Eur Heart J* 2001; 22: 1353-8.
- Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, et al. for the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo Study Group. Should Major Vascular Surgery Be Delayed Because of Preoperative Cardiac Testing in Intermediate-Risk Patients Receiving Beta-Blocker Therapy With Tight Heart Rate Control? *JACC* 2006; 48: 964-9.
- Poldermans D, Schouten O, Benner R, et al. Fluvastatin XL Use Is Associated With Improved Cardiac Outcome After Major Vascular Surgery. Results From A Randomized Placebo Controlled Trial: Decrease III. *Circulation* 2008; 118: S792.
- Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, et al. for The Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Bisoprolol and Fluvastatin for the Reduction of Perioperative Cardiac Mortality and Myocardial Infarction in Intermediate-Risk Patients Undergoing Noncardiovascular Surgery. A Randomized Controlled Trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009; 249: 921-6.

Поступила 14/07-2009