

УДК 089.163:615.217.24

ИРКИН О.И.

ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», г. Киев

## ПРИМЕНЕНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Периоперационный период является стрессовым фактором для организма человека, однако наиболее сильное воздействие приходится на сердечно-сосудистую систему. Рефлекторная стимуляция в момент проведения эндотрахеальной интубации и экстубации, разреза кожи и других хирургических манипуляций за счет активации симпатoadреналовой системы приводит к выраженному повышению уровня артериального давления и увеличению числа сердечных сокращений. Эти изменения ведут к усилению работы сердца и резкому возрастанию потребности миокарда в кислороде. В этих условиях возрастает риск возникновения ишемии миокарда, аритмий сердца и сосудистых катастроф в других бассейнах (Reves J.G., 1988).

Проведение некардиальных операций ассоциируется с повышением риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, в том числе кардиальной смерти. Развитие периоперационного инфаркта миокарда ведет к 15–25% повышению внутригоспитальной летальности, продлению времени пребывания в стационаре, повышению вероятности развития кардиальной смерти в следующие 6 месяцев. На 100 миллионов некардиальных операций в год приходится 1 миллион сердечно-сосудистых осложнений.

Частота встречаемости сердечно-сосудистых осложнений при проведении некардиального оперативного вмешательства, по данным разных авторов, представлена в табл. 1.

Особенности развития периоперационного инфаркта миокарда заключаются в скудности клинической симптоматики. Типичные болевые

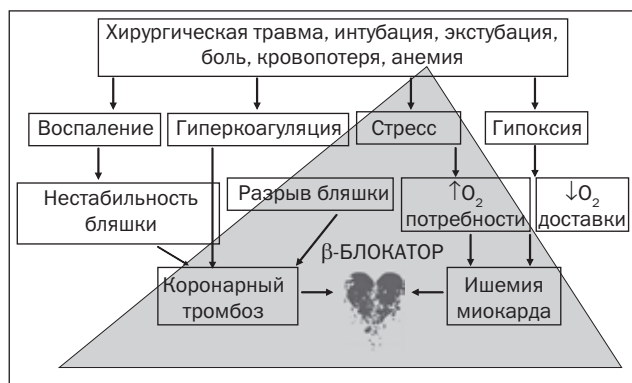
ощущения за грудиной при развитии периоперационного инфаркта отмечаются только у 14 % (от 3 до 25 %) больных, и даже какая-либо симптоматика в виде одышки, слабости, снижения давления, тахи- или брадикардии отмечается только в 53 % случаев (от 38 до 68 %). «Немое» течение периоперационного инфаркта миокарда связано с использованием опиоидов, седативной терапией, с различными патофизиологическими механизмами формирования инфаркта в периоперационный период. Все это требует возможности неспецифической защиты сердца от периоперационных осложнений.

Именно с этой целью начали использовать бета-адреноблокаторы — класс препаратов, чья сфера применения начиная с 60-х годов настолько разнообразна, что простирается от лечения стенокардии, инфаркта, гипертензии и сердечной недостаточности до мигрени, глаукомы и кровотечений при портальной гипертензии. На представленной схеме патофизиологических механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений при оперативном вмешательстве показано место применения бета-адреноблокаторов в прерывании цепи кардиального повреждения (рис. 1).

Применение бета-адреноблокаторов в целях снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при проведении некардиальных операций начиная с 80-х годов приняло масштабный характер. Это произошло, когда после проведенного в 1996 году D.T. Mangano исследования с атенололом было показано достоверное влияние применения бета-блокатора на послеопераци-

**Таблица 1. Риск развития кардиальной смерти, нефатального инфаркта и нефатальной остановки кровообращения при некардиальных операциях**

Автор	Годы	События	Общая оценка
Detsky	1983–1985	25 (5,5 %)	3,9 % (95% CI: 3,3–4,6 %)
Shan	1986–1987	40 (5,8 %)	
Mangano	1987–1988	13 (2,7 %)	
Ashton	1987–1989	20 (2,4 %)	
Badner	1993–1996	18 (5,6 %)	
Kumar	1992–1995	36 (3,2 %)	
Lee	1989–1994	59 (1,4 %)	1,4 % (95% CI: 1,0–1,8 %)

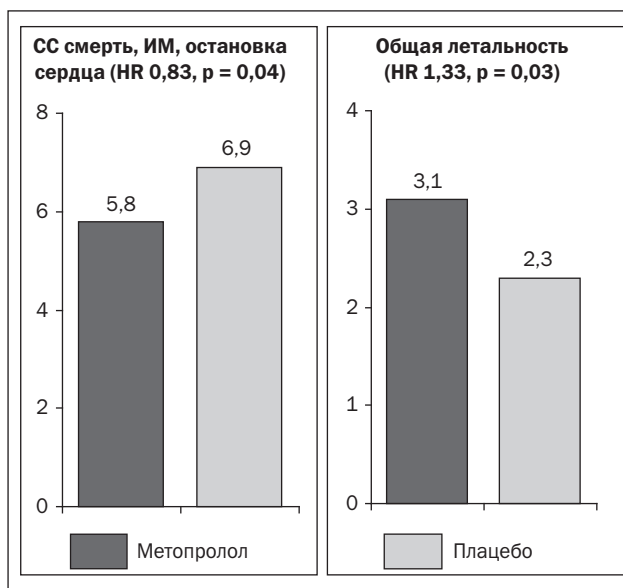


**Рисунок 1. Патофизиология сердечно-сосудистых осложнений при операции**

онный прогноз начиная с 7 суток после операции и до двух лет, снижение общей смертности ( $p < 0,019$ ) и сердечной смерти ( $p < 0,033$ ). По этим результатам в 1996 году АКК/ААС приняты рекомендации по периоперационному применению бета-адреноблокаторов Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery — Executive Summary. A Report of the American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). По данным рекомендациям,  $\beta$ -адреноблокаторы должны быть назначены пациентам с ишемией миокарда, планируемыми на сосудистую хирургию (I класс доказательности), и пациентам с нелеченой гипертензией, ишемической болезнью сердца, а также при наличии факторов риска (класс IIa). Впоследствии было проведено множество исследований, подтверждающих эффективность применения бета-адреноблокаторов в периоперационном периоде, с бисопрололом и метопрололом.

К 2005 году накопился большой опыт применения  $\beta$ -адреноблокаторов у хирургических больных, и по ряду метаанализов была поставлена под сомнение необходимость их применения. Сомнения возникли в связи с тем, что среднее количество пациентов в исследовании равнялось 61, но общее количество больных составляло 2437, наблюдалось разнообразие как пациентов, так и хирургических вмешательств, различная длительность лечения — от 1 дозы до 30 дней приема. Выявлены ограничения в самих исследованиях: четыре исследования неадекватно были сделаны слепыми, два исследования прекращены досрочно, в одном была неадекватно проведена рандомизация. Данные факты вновь поставили под сомнение пользу периоперационного применения  $\beta$ -адреноблокаторов.

В связи с возникшими сомнениями были предприняты новые широкомасштабные исследования с правильной рандомизацией, большим количеством включенных пациентов и строгим алгоритмом назначения  $\beta$ -адреноблокаторов. Наиболее показательными оказались исследования POISE и DECREASE IV–V. Эти исследова-



**Рисунок 2. Результаты исследования POISE**

ния имели большое количество включенных пациентов (тысячи), качественную рандомизацию и строгий дизайн.

В исследование POISE был включен 8351 пациент (4174 и 4177 по группам лечения), препаратом исследования был метопролола сукцинат. Лекарство назначалось за 2–4 часа (100 мг) до операции, его прием продолжался на протяжении следующих 30 дней (200 мг/сутки). Пациенты в исследовании подвергались только некардиальной хирургии. В результате исследования было получено достоверное снижение осложнений по первичной конечной точке, связанное с нефатальным ИМ (3,6 % vs. 5,1 %, HR 0,70,  $p = 0,0007$ ), однако было выявлено повышение общей летальности вследствие значительного роста послеоперационных инсультов (1,0 % vs. 0,5 %, HR 2,17,  $p = 0,005$ ).

Причиной полученного результата можно считать значительное увеличение случаев гипотензии (15,0 против 9,7 %,  $p < 0,0001$ ) и брадикардии (6,6 против 2,4 %,  $p < 0,0001$ ) на фоне применения метопролола сукцината (метопролол длительного действия). К развитию всех указанных осложнений привело применение высоких доз  $\beta$ -адреноблокаторов длительного действия без предварительного тестирования или титрования дозы, что является весомым ограничением данного исследования. Не менее значимым ограничением исследования является применение  $\beta$ -адреноблокатора, основанное на максимальной дозировке препарата, а не на достижении эффектов, таких как снижение артериального давления, целевое снижение частоты сердечных сокращений.

Полной противоположностью исследования POISE являются два последних исследования цикла DECREASE, IV и V. В этих исследованиях применение  $\beta$ -адреноблокатора проводилось в течение продолжительного времени, до 30 суток,

до оперативного вмешательства. Доза препарата тщательно титровалась до достижения целевой частоты сердечных сокращений, достижение максимальной дозы препарата не являлось целью исследования. В исследовании DECREASE IV оценивалось применение  $\beta$ -адреноблокатора бисопролола при некардиальных операциях. Целевая ЧСС, достигнутая в исследовании, составляла 50–70 ударов в минуту. Снижение кардиальной смерти и инфаркта в этом исследовании составило 2,1 против 6,0 %,  $p = 0,002$ . При этом отсутствовали достоверные различия в частоте развития инсульта.

В исследовании DECREASE V проводилась оценка применения  $\beta$ -адреноблокатора бисопролола при планируемых кардиальных операциях. Показатели ЧСС, планируемые в исследовании, составили 60–65 ударов в минуту. У пациентов с ЧСС < 65 в минуту отмечалось достоверно меньшее развитие осложнений при сосудистых операциях — 1,3 против 5,2 %,  $p = 0,003$ .

Результатом проведенных исследований является дополнительный пересмотр рекомендаций по периоперационному применению  $\beta$ -адреноблокаторов Американским колледжем кардиологов и Американской ассоциацией сердца, а также создание новых рекомендаций Европейским обществом кардиологов совместно с Европейским обществом анестезиологов в 2009 году.

### Класс I

Прием бета-блокаторов должны быть продолжены пациентами, которым планируется операция, получавшими бета-блокаторы для лечения клинических состояний: ИБС, гипертензии, аритмии (уровень доказательности С).

### Класс IIa

1. Бета-блокаторы необходимо титровать по частоте сердечных сокращений и артериальному давлению, они рекомендуются пациентам сосудистой хирургии, которые имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений из-за патологии коронарной артерии или обнаружения ишемической болезни сердца на предоперационном тестировании (уровень доказательности В).

2. Бета-блокаторы необходимо титровать по частоте сердечных сокращений и артериальному давлению, это является обоснованным для пациентов, у которых при предоперационной оценке определяется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Его показателем является наличие более 1 клинического фактора риска (уровень доказательности С).

3. Бета-блокаторы необходимо титровать по частоте сердечных сокращений и артериальному давлению, это является обоснованным для пациентов, у которых при предоперационной оценке выявляется ишемическая болезнь сердца или высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Это определяется по присутствию более 1 клинического фактора риска у пациентов, запланированных на операции промежуточного риска (уровень доказательности В).

### Класс IIb

1. Польза применения бета-блокаторов является неопределенной для пациентов, которые проходят процедуры промежуточного риска, в которых предоперационная оценка определяет один клинический фактор риска при отсутствии ИБС (уровень доказательности С).

2. Польза применения бета-блокаторов является неопределенной у пациентов, подвергающихся сосудистой хирургии, без клинических факторов риска, которые в настоящее время не принимали бета-блокаторы (уровень доказательности В).

### Класс III

1. Бета-блокаторы не следует назначать пациентам, подвергающимся хирургическим операциям, при наличии абсолютных противопоказаний к бета-блокаде (уровень доказательности С).

2. Рутинное назначение высоких доз бета-блокаторов при отсутствии титрования дозы не является полезным и может быть даже вредным для пациентов, в настоящее время не принимающих бета-блокаторы, которые планируются на некардиальные хирургические вмешательства (уровень доказательности В).

## Список литературы

1. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Rhythm Society; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery, Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F. ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — 24. — 54 (22). — e13-e118.
2. Auerbach A.D., Goldman L. Beta-blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: clinical applications // *JAMA.* — 2002. — 287. — 1445-1447.
3. Boersma E., Kertai M.D., Schouten O., Bax J.J., Noordzij P., Steyerberg E.W., Schinkel A.F., van Santen M., Simoons M.L., Thomson I.R., Klein J., van Urk H., Poldermans D. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index // *Am. J. Med.* — 2005. — 118. — 1134-1141.
4. Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S., Guyatt G., Leslie K., Villar J.C., Xavier D., Chrolavicius S., Greenspan L., Pogue J., Pais P., Liu L., Xu S., Malaga G., Avezum A., Chan M., Montori V.M., Jacka M., Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2008. — 371. — 1839-1847.
5. Dunkelgrun M., Boersma E., Gemert A.K.-V., van Poorten F., Kalkman C., Schouten O., Siphanto W., Goei D., Hoeks S., Winkel T., Bax J., Thomson I., Poldermans D. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac

mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing non-cardiovascular surgery; a randomized controlled trial // *Circulation*. — 2008. — 118. — S906-S907.

6. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F., Smith S.C. Jr., Jacobs A.K., Adams C.D., Anderson J.L., Antman E.M., Buller C.E., Creager M.A., Ettinger S.M., Faxon D.P., Fuster V., Halperin J.L., Hiratzka L.F., Hunt S.A., Lytle B.W., Nishimura R., Ornato J.P., Page R.L., Tarkington L.G., Yancy C.W. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — 50. — 1707-1732.

7. Fleisher L.A., Poldermans D. Perioperative beta blockade: where do we go from here? // *Lancet*. — 2008. — 371. — 1813-1814.

8. Hindler K., Shaw A.D., Samuels J., Fulton S., Collard C.D., Riedel B. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy // *Anesthesiology*. — 2006. — 105. — 1260-1272.

9. Juul A.B., Wetterslev J., Gluud C., Kofoed-Enevoldsen A., Jensen G., Callesen T., Norgaard P., Fruergaard K., Bestle M., Vedelsdal R., Miran A., Jacobsen J., Roed J., Mortensen M.B., Jorgensen L., Jorgensen J., Rovsing M.L., Petersen P.L., Pott F., Haas M., Albrecht R., Nielsen L.L., Johansson G., Stjernholm P., Molgaard Y., Foss N.B., Elkjaer J., Dehlie B., Boysen K., Zaric D., Munksgaard A., Madsen J.B., Oberg B., Khanykin B., Blemmer T., Yndgaard S., Perko G., Wang L.P., Winkel P., Hilden J., Jensen P., Salas N. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial // *BMJ*. — 2006. — 332. — 1482.

10. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., Thomas E.J., Polanczyk C.A., Cook E.F., Sugarbaker D.J., Donaldson M.C., Poss R., Ho K.K., Ludwig L.E., Pedan A., Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation*. — 1999. — 100. — 1043-1049.

11. L'Italien G.J., Paul S.D., Hendel R.C., Leppo J.A., Cohen M.C., Fleisher L.A., Brown K.A., Zarich S.W., Cambria R.P., Cutler B.S., Eagle K.A. Development and validation of a Bayesian model for perioperative cardiac risk assessment in a cohort of 1,081 vascular surgical candidates // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1996. — 27. — 779-786.

12. 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 // *The New England journal of medicine*. — 1996. — 335(23). — 1713-20.

13. McFalls E.O., Ward H.B., Moritz T.E., Goldman S., Krupski W.C., Littooy F., Pierpont G., Santilli S., Rapp J., Hattler B., Shunk K., Jaenicke C., Thottapurathu L., Ellis N., Reda D.J., Henderson W.G. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — 351. — 2795-2804.

14. Newman M.F., Wolman R., Kanchuger M., Marschall K., Mora-Mangano C., Roach G., Smith R.L., Aggarwal A., Nussmeier N., Herskowitz A., Mangano D.T. Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group // *Circulation*. — 1996. — 94 (Suppl. 9). — II74-80.

15. Poldermans D., Bax J.J., Schouten O., Neskovic A.N., Paelinck B., Rocci G., van Dortmont L., Durazzo A.E., van de

Ven L.L., van Sambeek M.R., Kertai M.D., Boersma E. 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. — 964-969.

16. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J., Thomson I.R., Paelinck B., van de Ven L.L., Scheffer M.G., Trocino G., Vigna C., Baars H.F., van Urk H., Roelandt J.R. 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. — 1353-1358.

17. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J., Thomson I.R., van de Ven L.L., Blankensteijn J.D., Baars H.F., Yo T.I., Trocino G., Vigna C., Roelandt J.R., van Urk H. 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. — 1789-1794.

18. Poldermans D., Schouten O., Bax J.J., Winkell T.A. Reducing cardiac risk in non-cardiac surgery: evidence from the DECREASE studies // *Eur. Heart J. Suppl.* — 2009. — 11, suppl. A. — A9-A14.

19. Poldermans D., Schouten O., Vidakovic R., Bax J.J., Thomson I.R., Hoeks S.E., Feringa H.H., Dunkelgrun M., de Jaegere P., Maat A., van Sambeek M.R., Kertai M.D., Boersma E.; DECREASE Study Group. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — 1. — 49 (17). — 1763-1769.

20. Poldermans D., Schouten O., Benner R., van Urk H., Verhagen H.J., Khan N., Feringa H., Dunkelgrun M., Bax J.J., Boersma E. 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.

21. Poldermans D., Schouten O., Hoeks S.E., Dunkelgrun M., van Lier F., Durazzo A.E., Bax J.J., Boersma E. Perioperative stroke in non-cardiac surgery; the impact of prophylactic beta-blocker therapy // *Circulation*. — 2008. — 118. — S758.

22. Reves J.G., Knopes K.D. Adrenergic component of the stress response // *Anesth. Report*. — 1988. — 1. — 175-179.

23. Schouten O., Poldermans D., Visser L., Kertai M.D., Klein J., van Urk H., Simoons M.L., van de Ven L.L., Vermeulen M., Bax J.J., Lameris T.W., Boersma E. 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. — 1047-1052.

24. Schouten O., Shaw L.J., Boersma E., Bax J.J., Kertai M.D., Feringa H.H., Biagini E., Kok N.F., Urk H., Elhendy A., Poldermans D. 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. — 173-179.

25. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). Poldermans D., Bax J.J., Boersma E., De Hert S., Eeckhout E., Fowkes G., Gorenek B., Hennerici M.G., Jung B., Kelm M., Per Kjeldsen K., Kristensen S.D., Lopez-Sendon J., Pelosi P., Philippe F., Pierard L., Ponikowski P., Schmid J.P., Sellevold O.F.M., Sicari R., Van den Berghe G., Vermassen F. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery // *European Heart Journal*. — 2009. — 30. — 2769-2812.

26. 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. — 983-990.

Получено 09.09.10 □