

СРОК НАЧАЛА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ БЕТА-БЛОКАТОРАМИ И ЭФФЕКТ НА ИСХОД ОПЕРАЦИИ НА СОСУДАХ

W.-J. Flu¹, J.-P. van Kuijk¹, M. Chonchol², T.A. Winkel³, H.J.M. Verhagen³, J.J. Bax⁴, D. Poldermans^{3*}

¹ Отделение анестезии, Медицинский центр Эразмус, Роттердам, Нидерланды. Department of Anesthesia, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

² Отдел заболеваний почек и гипертонии, Университет Колорадо, Денверский медицинский центр, Аврора, штат Колорадо. Division of Renal Diseases and Hypertension, University of Colorado Denver Health Sciences Centre, Aurora, Colorado

³ Отделение сосудистой хирургии, Медицинский Центр Эразмуса, Роттердам, Нидерланды. Department of Vascular Surgery, Erasmus Medical Center, Gravendijkwal 230, 3015 CE, Rotterdam, the Netherlands

⁴ Отделение кардиологии, Медицинский центр Лейденского университета, Лейден, Нидерланды. Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology и под контролем экспертов ВНОК. Статья W.-J. Flu, J.-P. van Kuijk, M. Chonchol, T.A. Winkel, H.J.M. Verhagen, J.J. Bax, D. Poldermans Timing of Pre-Operative Beta-Blocker Treatment in Vascular Surgery Patients: Influence on Post-Operative Outcome впервые опубликована в J. Am. Coll. Cardiol. 2010;56:1922-1929. © 2010 by the American College of Cardiology Foundation

Срок начала предоперационной терапии бета-блокаторами и эффект на исход операции на сосудах

W.-J. Flu¹, J.-P. van Kuijk¹, M. Chonchol², T.A. Winkel³, H.J.M. Verhagen³, J.J. Bax⁴, D. Poldermans^{3*}

¹ Отделение анестезии, Медицинский центр Эразмус, Роттердам, Нидерланды. Department of Anesthesia, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

² Отдел заболеваний почек и гипертонии, Университет Колорадо, Денверский медицинский центр, Аврора, штат Колорадо. Division of Renal Diseases and Hypertension, University of Colorado Denver Health Sciences Centre, Aurora, Colorado

³ Отделение сосудистой хирургии, Медицинский Центр Эразмуса, Роттердам, Нидерланды. Department of Vascular Surgery, Erasmus Medical Center, Gravendijkwal 230, 3015 CE, Rotterdam, the Netherlands

⁴ Отделение кардиологии, Медицинский центр Лейденского университета, Лейден, Нидерланды. Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Введение. В соответствии с мнением экспертов, рекомендуется начинать терапию β-блокаторами в сроки от нескольких дней до нескольких недель до операции. **Цель.** Оценить влияние срока начала терапии β-блокаторами перед операцией на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) 1) в предоперационном периоде и 2) на послеоперационный исход.

Материал и методы. У 940 больных, которым проведены операции на сосудах, учитывалось время начала терапии β-блокаторами (0-1 нед, от >1 до 4 нед и >4 нед перед операцией) и определялись ЧСС и уровень вч-СРБ перед операцией. До и после операции проводилось рутинное измерение уровня Т-тропонина и регистрировались электрокардиограммы. Конечными точками исследования были сердечные события в течение 30 дней (объединенная частота инфаркта миокарда и летальности от сердечных причин) и отдаленная летальность. Взаимосвязь между сроком начала лечения β-блокаторами и исходом оценивалась с помощью многофакторного регрессионного анализа с учетом факторов сердечного риска.

Результаты. Лечение β-блокатором за 0-1 нед до операции начинали у 158 (17%) больных, от 1 до 4 нед — у 393 (42%) больных и от 4 нед — у 389 (41%) больных. Медиана ЧСС в день операции у больных этих подгрупп составляла, соответственно, 74 (±17), 70 (±16) и 66 (±15) уд/мин (p<0,001 при сравнении групп больных с продолжительностью лечения более и менее 1 нед до операции). Уровень вч-СРБ, соответственно, был 4,9 (±7,5), 4,1 (±6,0) и 4,5 (±6,3) мг/л (p=0,782). Лечение, начатое за >1 до 4 нед и >4 нед до операции ассоциировалось с меньшей частотой сердечных событий в течение 30 дней после операции [отношение шансов (ОШ) 0,46; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,27-0,76; ОШ 0,48; 95% ДИ 0,29-0,79] и более низкой летальностью при отдаленном наблюдении [относительный риск (ОР) 0,52, 95% ДИ 0,21-0,67 и ОР 0,50, 95% ДИ 0,25-0,71], чем лечение, начатое в срок <1 нед перед операцией.

Заключение. Результаты исследования указывают, что лечение β-блокаторами, начатое в срок >1 нед перед операцией, связано с более низкой предоперационной ЧСС и улучшением исходов по сравнению с лечением, начатым в срок <1 нед перед операцией. Однако снижение медианы концентрации вч-СРБ у больных, получавших лечение β-блокатором >1 нед, в сравнении с больными, у которых лечение было начато в срок от 0 до 1 нед до операции, не наблюдалось.

Ключевые слова: лечение β-блокаторами, прогноз, сосудистая хирургия.

РФК 2011;7(1):94-102

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): d.poldermans@erasmusmc.nl

Перевод: Чипигина Н.С.

Бета-блокаторы — признанные препараты для лечения артериальной гипертензии [1], сердечной недостаточности [2] и ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. В клинической практике, не связанной с хирургическим лечением, β -блокаторы широко применяются для профилактики и лечения ИБС и сердечной недостаточности, которые являются важными причинами сердечно-сосудистых осложнений при хирургических вмешательствах. В течение ряда лет проводились observational и рандомизированные контролируемые исследования для оценки влияния лечения β -блокаторами в периоперационном периоде при некардиологических операциях [4–15]. В большинстве таких исследований отмечался кардиопротективный эффект β -блокаторов.

Предполагаемые механизмы кардиопротективного эффекта β -блокаторов включают контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижение систолического артериального давления и силы сокращения желудочков, а также антиаритмическое действие. Для отдаленных результатов имеют значение снижение β -блокаторами механической нагрузки на атеросклеротические бляшки в коронарных артериях и профилактика разрыва бляшек [16]. У больных, получающих β -блокаторы, наблюдается тенденция к более низкому уровню C-реактивного белка (СРБ) в плазме. Предполагается, что противовоспалительные свойства β -блокаторов стабилизируют бляшки в коронарных артериях [17–19]. Известно также, что, ингибируя симпатическую нервную систему и активацию гормонов (натрийуретических пептидов А и В и норадреналина), β -блокаторы уменьшают ремоделирование сердца у больных с нарушением функции левого желудочка, часто встречающейся в популяции больных, подвергающихся операциям на сердце и сосудах [20–22]. Однако с лечением β -блокаторами могут быть связаны и такие побочные эффекты, как брадикардия, артериальная гипотензия и инсульт. Факторы, которые могут влиять на эффективность терапии β -блокаторами и частоту побочных эффектов, включают различия в протоколе лечения, например, применение разных типов β -блокаторов, различных их доз и различные сроки начала лечения перед операцией. Вместе с тем, до настоящего времени влияние продолжительности лечения β -блокаторами перед операцией на сердечно-сосудистые исходы в когорте больных, подвергающихся операциям на сосудах, не оценивалось. В настоящем исследовании оценивали влияние времени начала лечения β -блокаторами на предоперационную частоту ритма сердца, предоперационный уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧ-СРБ) и послеоперационные исходы у больных, перенесших операции на сосудах.

Методы

Популяция больных, включенных в исследование.

В исследование были включены 940 пациентов, которые перед открытой или эндоскопической операцией на сосудах (артериях нижних конечностей, сонной артерии) или пластикой брюшного отдела аорты получали β -блокаторы. Открытая пластика аневризмы аорты или реваскуляризация нижней конечности сопряжены с высоким сердечным риском, а операции на сонной артерии и эндоваскулярные хирургические вмешательства — с умеренным сердечным риском [23]. В исследование не включались больные, которым проводились неотложные операции; больные, которых лечили β -блокаторами в предшествующих рандомизированных контролируемых исследованиях, и больные с ЧСС <50 уд/мин в предоперационном периоде. Исследование было проведено в Медицинском центре Эразмуса в Роттердаме (Нидерланды) в период с 2002 по 2008 гг. Исследование проводилось с информированного согласия больных и было одобрено этическим комитетом больницы.

Исходная характеристика больных. У всех больных перед операцией были получены подробные анамнестические данные. Клинические данные включали возраст, пол, наличие ИБС (перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), реваскуляризация коронарных артерий или патологические зубцы Q на ЭКГ до операции), сердечной недостаточности (симптомы в соответствии с функциональной классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) или госпитализация в связи с декомпенсированной сердечной недостаточностью в прошлом) и цереброваскулярной болезни (перенесенный ишемический или геморрагический инсульт). Кроме того, регистрировались нарушение функции почек (креатинин сыворотки >2,0 мг%), сахарный диабет (глюкоза крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л или потребность в приеме антидиабетических препаратов), артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт.ст. у больных без сахарного диабета и $\geq 130/80$ мм рт.ст. у больных сахарным диабетом или потребность в приеме антигипертензивных препаратов), гиперхолестеринемия (холестерин липопротеинов низкой плотности >3,5 ммоль/л или потребность в приеме гиполипидемических препаратов), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [в соответствии с классификацией GOLD (Global Initiative on Obstructive Lung Diseases)], а также курение. За 1 день до операции нефелометрически определяли уровень вЧ-СРБ в периферической крови [анализатор Beckman-Immage (Beckman-Coulter, Fullerton, California)].

Лекарственная терапия. Регистрировалось исходное применение больными β -блокаторов, статинов, аспирина, клопидогрела, пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ингибиторов ангиотензин-превращающего

фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов ренина, антагонистов альдостерона) и диуретиков. У тех больных, которые ранее принимали β -блокаторы, лечение ими продолжали; больным, которые ранее не принимали β -блокаторы, они назначались перед операцией. В соответствии со сроком начала предоперационного лечения β -блокаторами были выделены подгруппы больных, получавших эти средства от 0 до 1 нед, от 1 до 4 нед и более 4 нед перед операцией. Все больные повторно обращались в клинику через 1 нед; при этом визите в случае необходимости проводилась коррекция дозы β -блокатора с учетом переносимости для поддержания ЧСС от 60 до 70 уд/мин [24]. Это требование протокола не соблюдалось у больных, которым β -блокаторы назначали в срок <1 нед перед операцией.

Изучаемые исходы. Главными конечными точками исследования были сердечно-сосудистые события, возникшие в течение 30 дней после операции, и летальность в отдаленном периоде. Сердечно-сосудистые события включали повреждение миокарда (ишемию или ИМ), инсульт и летальные исходы в период до 30 дней после операции. У всех больных многократно регистрировали ЭКГ и определяли уровни Т-тропонина перед операцией, а также в 1, 3 и 7 дни после нее и перед выпиской. Ишемию миокарда диагностировали у больных с исходно нормальным уровнем Т-тропонина в предоперационном периоде при повышении его уровня ($>0,03$ нг/мл) после операции. Повышение уровня Т-тропонина в сочетании с изменениями на ЭКГ (новые изменения ST-T и патологический зубец Q) у больных со стенокардией или без нее расценивали как ИМ [25]. Больных, у которых уровень Т-тропонина был повышенным до операции, в исследование не включали. Отдаленную летальность оценивали по данным муниципального регистра гражданского состояния. Средняя продолжительность наблюдения составила $2,2 \pm 1,8$ года. Вторичными конечными точками исследования были ЧСС (уд/мин) в предоперационном периоде и уровень вч-СРБ (мг/л). Кровь на исследование вч-СРБ обычно брали за 1 день до операции. Оптимальная специфичность и чувствительность вч-СРБ для предсказания послеоперационного исхода была рассчитана с использованием метода ROC-анализа (receiver-operating characteristic curve analysis) с пороговым уровнем вч-СРБ $\geq 6,5$ мг/л.

Статистический анализ. Бинарные данные представлены абсолютными числами или процентами; для сравнения категориальных данных использовали тест хи-квадрат. Количественные переменные (возраст) представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$); сравнение проводилось с применением дисперсионного анализа. ЧСС и уровень вч-СРБ представлены в виде медианы $\pm$ интерквартильный размах; сравнение проводилось с применением U теста Манна-Уитни. Связь между лечением β -блокаторами и пе-

риоперационным повреждением миокарда оценивали с помощью логистического регрессионного анализа. Кроме того, связь между лечением β -блокаторами и результатами отдаленного наблюдения оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса. Многофакторный анализ был стандартизован с учетом демографических показателей (возраст и пол), сердечно-сосудистых факторов риска (ИБС, цереброваскулярная болезнь, сердечная недостаточность, нарушение функции почек, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ХОБЛ и курение), типа операции и применявшихся лекарственных препаратов (статины, аспирин, ингибиторы РААС). Приводятся нескорректированные и скорректированные значения отношения шансов (ОШ) и рисков с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для всех тестов достоверным считалось двустороннее значение $p < 0,05$. Все анализы проводились с использованием статистического программного обеспечения «SPSS version 15.0» (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

Результаты

Основные характеристики больных. Лечение β -блокаторами до операции получали все 940 больных, у которых проводили пластику сонных артерий по поводу стеноза ($n=215$) и брюшного отдела аорты по поводу аневризмы ($n=405$), а также реваскуляризацию артерий нижних конечностей ($n=153$). Из них 661 (70%) больной получал бисопролол, 186 (20%) — метопролола сульцинат, 49 (5%) — атенолол и 44 (5%) — другие β -блокаторы. Клинические характеристики больных, стратифицированных в группы в соответствии со сроком начала лечения β -блокаторами перед операцией, представлены в табл. 1. Большинство пациентов (77%) составляли мужчины, средний возраст был 67 ± 10 лет. У больных, которые получали лечение β -блокаторами >1 нед до операции, по сравнению с теми, кто получал такое лечение <1 нед до операции, чаще имелись ИБС, нарушения функции почек и артериальная гипертензия в анамнезе и они чаще принимали ингибиторы РААС и диуретики.

Предоперационная ЧСС, предоперационный уровень вч-СРБ и послеоперационный исход. Как показано в табл. 1, у больных, получавших β -блокаторы в течение >1 нед перед операцией, в день операции была ниже медиана ЧСС в покое по сравнению с больными, которые получали лечение β -блокаторами <1 нед ($p < 0,001$). Медианы предоперационного уровня вч-СРБ в этих группах больных достоверно не различались ($p=0,782$). Среди больных, не принимавших статины ($n=237$), медианы предоперационного уровня вч-СРБ также не имели значимых различий в аналогичных подгруппах ($p=0,786$). Однако медиана концентрации вч-СРБ была значительно ниже у больных, получавших лечение статинами >1 нед перед операцией (4,0 мг/л) по сравнению с больными, не получавшими статины (5,7 мг/л; $p=0,043$).

Таблица 1. Основные характеристики больных

Основные характеристики	Срок от начала терапии β-блокаторами до операции			p*
	0-1 нед (n=158)	>1-4 нед (n=393)	>4 нед (n=389)	
Демографические показатели				
Возраст, годы (±SD)	68(11)	67(10)	67(10)	0,929
Медиана ЧСС в день операции, уд/мин (±IQR)	74(17)	70(16)	66(15)	<0,001
Мужчины, n (%)	117(74)	310(79)	279(76)	0,437
Анамнез				
ИБС, n (%)	56(35)	142(36)	208(54)	<0,01
Сердечная недостаточность, n (%)	12(8)	36(9)	50(13)	0,090
Цереброваскулярная болезнь, n (%)	69(44)	118(30)	137(35)	0,009
Нарушение функции почек, n (%)	28(18)	55(14)	87(22)	0,010
Сахарный диабет, n (%)	48(30)	100(26)	126(33)	0,100
Артериальная гипертензия, n (%)	101(64)	236(60)	290(75)	<0,01
Гиперхолестеринемия, n (%)	79(50)	165(42)	198(51)	0,032
Курение (в период исследования), n (%)	75(58)	167(43)	157(40)	0,313
ХОБЛ, n (%)	42(27)	136(35)	134(34)	0,154
Хирургическое вмешательство				
Открытое, n (%)	91(58)	260(66)	247(63)	0,170
Реваскуляризация артерий нижних конечностей, n (%)	29(18)	92(23)	110(28)	0,153
Пластика аневризмы аорты, n (%)	29(18)	110(28)	95(24)	0,163
Пластика сонной артерии, n (%)	33(22)	58(15)	42(11)	0,973
Эндоваскулярное, n (%)	67(42)	133(34)	142(37)	0,170
Реваскуляризация артерий нижних конечностей, n (%)	16(10)	30(8)	43(11)	0,244
Пластика аневризмы аорты, n (%)	27(17)	83(21)	61(16)	0,091
Пластика сонной артерии, n (%)	24(15)	20(5)	38(10)	0,107
Эхокардиография				
Фракция выброса левого желудочка <40%, n (%)	26(17)	71(18)	84(22)	0,321
Лабораторные показатели (±IQR)				
Медиана вч-СРБ (мг/л) за 1 день до операции	4,9(7,5)	4,1(6,0)	4,5(6,3)	0,782
Лекарственная терапия				
Статины, n (%)	118(75)	289(74)	296(76)	0,271
Аспирин, n (%)	95(60)	228(58)	239(61)	0,187
Клопидогрел, n (%)	9(6)	21(5)	30(8)	0,371
Пероральные антикоагулянты, n (%)	25(16)	57(15)	71(18)	0,360
Ингибиторы РААС, n (%)	57(36)	138(35)	197(18)	<0,01
Диуретики, n (%)	40(25)	85(22)	116(30)	0,030
*значение p: при сравнении объединенной группы больных, лечившихся β-блокаторами >1 нед (от >1 до 4 нед и >4 нед) перед операцией, с группой больных, лечившихся β-блокаторами от 0 до 1 нед перед операцией; SD=стандартное отклонение; IQR=интерквартильный размах; РААС=ренин-ангиотензин-альдостероновая система; вч-СРБ=СРБ высокой чувствительности				

Влияние предоперационной ЧСС и уровня вч-СРБ на послеоперационные исходы показано на рис. 1. Частота событий в периоперационном периоде была выше у больных с концентрацией вч-СРБ>6,5 мг/л (26 событий у 139 больных, 19%) или ЧСС>70 уд/мин (45 событий у 243 больных, 19%), чем у больных, у которых была зарегистрирована нормальная ЧСС (от 60 до 70 уд/мин) при концентрации вч-СРБ≤6,5 мг/л (61 событие у 438 больных, 14%). Самая высокая частота событий в периоперационном периоде была отмечена среди больных с высокой ЧСС (>70 уд/мин) и концентрацией вч-СРБ>6,5 мг/л (30 событий у 120 больных, 25%; p<0,001). Кроме того, как концентрация вч-СРБ>6,5 мг/л (22 случая смерти у 139 больных, 16%), так и учащение ритма сердца >70 уд/мин (41 случай смерти среди 243 больных, 17%) были связаны с более высокой отда-

ленной летальностью (см. рис. 1), чем у больных с нормальной ЧСС (от 60 до 70 уд/мин) в сочетании с концентрацией вч-СРБ≤6,5 мг/л (52 летальных исхода у 438 больных, 12%). У больных с ЧСС>70 уд/мин в сочетании с уровнем вч-СРБ>6,5 мг/л наблюдалась самая высокая летальность в отдаленном периоде (27 летальных исходов среди 120 больных, 23%; p<0,001).

Начало лечения β-блокаторами и послеоперационный исход. В первые 30 дней после операции повышение уровня Т-тропонина было отмечено у 150 (16%) больных; у 114 (76%) из них наблюдалась ишемия миокарда и у 36 (24%) имел место ИМ. Как видно из табл. 2, конечная точка исследования — сердечно-сосудистые события (включая повреждение миокарда, инсульт и 30-дневную летальность) — в первые 30 дней зарегистрирована у 162 больных. В целом 30-дневные сер-

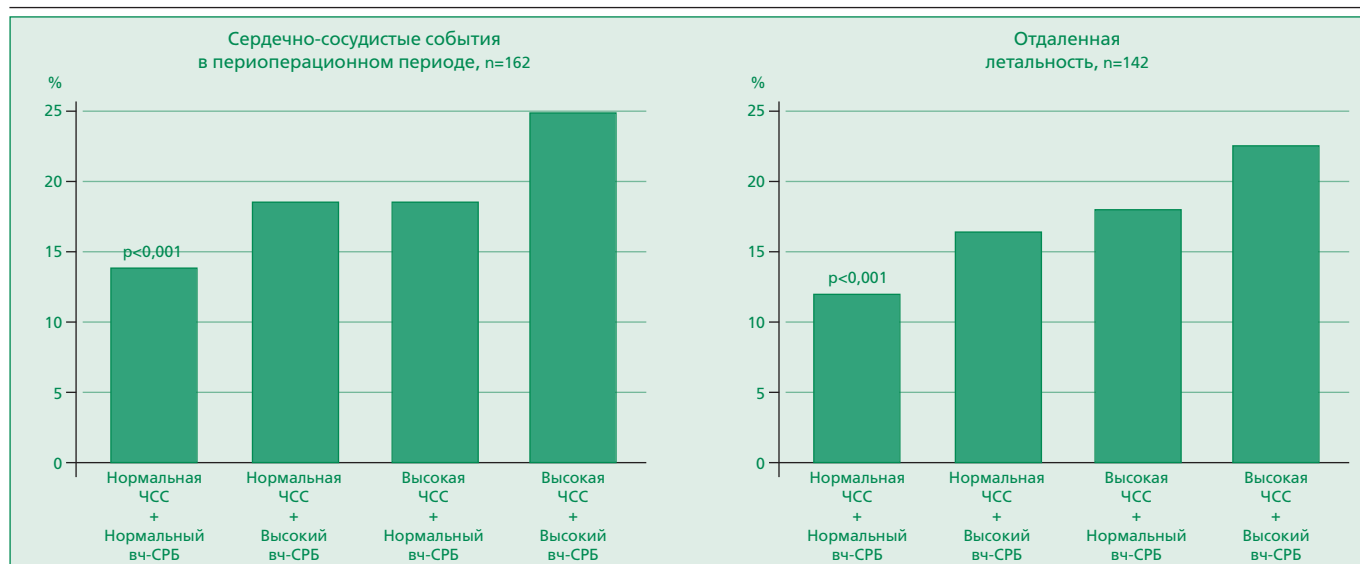


Рис. 1. Влияние предоперационной ЧСС и уровня вч-СРБ на послеоперационный исход
ЧСС=частота сердечных сокращений; вч-СРБ=СРБ высокой чувствительности

дечно-сосудистые события наблюдались у 27% (42 из 158) больных, получавших лечение β -блокаторами <1 нед перед операцией, и у 15% (120 из 782) больных, которые начали принимать β -блокаторы ранее 4 нед перед операцией или в срок от >1 до 4 нед перед операцией (табл. 3). Многофакторный анализ показал, что лечение β -блокаторами, начатое ранее 4 нед или в срок от >1 до 4 нед перед операцией было связано со снижением частоты 30-дневных сердечно-сосудистых событий: ОШ 0,46 (95% ДИ: 0,27-0,48) и 0,48 (95% ДИ: 0,29-0,79) по сравнению с лечением β -блокаторами, начатым в срок <1 нед перед операцией (табл. 3). Результаты ана-

лиза в подгруппах больных, которые перенесли операции с высоким и умеренным сердечным риском представлены в табл. 3.

В ходе долгосрочного наблюдения умерли 142 (15%) больных. Кумулятивная послеоперационная выживаемость, стратифицированная в соответствии со сроком начала лечения β -блокаторами, представлена на рис. 2 (log-rank $p < 0,01$). У 47 из 142 (33%) больных, умерших за время отдаленного наблюдения, наблюдалось повреждение миокарда в периоперационном периоде. В целом, из 158 больных, получавших лечение β -блокаторами <1 нед перед операцией, умерли 30 (19%), тогда как среди 782 больных, получавших терапию β -блокаторами >1 нед перед операцией, умерли 112 (15%) (табл. 4). У 72 из 142 (51%) умерших пациентов наблюдалось повреждение миокарда в период 30-дневного наблюдения. Многофакторный анализ показал, что лечение β -блокаторами, начатое в срок >4 нед и >1 нед до 4 нед перед операцией, было связано со снижением отдаленной летальности: ОШ 0,52 (95% ДИ: 0,21-0,67) и 0,50 (95% ДИ: 0,25-0,71) по сравнению с таковой у больных, у которых лечение β -блокаторами было начато в срок <1 нед перед операцией (см. табл. 4). Результаты анализа в подгруппах больных, перенесших операции с высоким и умеренным сердечным риском, представлены в табл. 4.

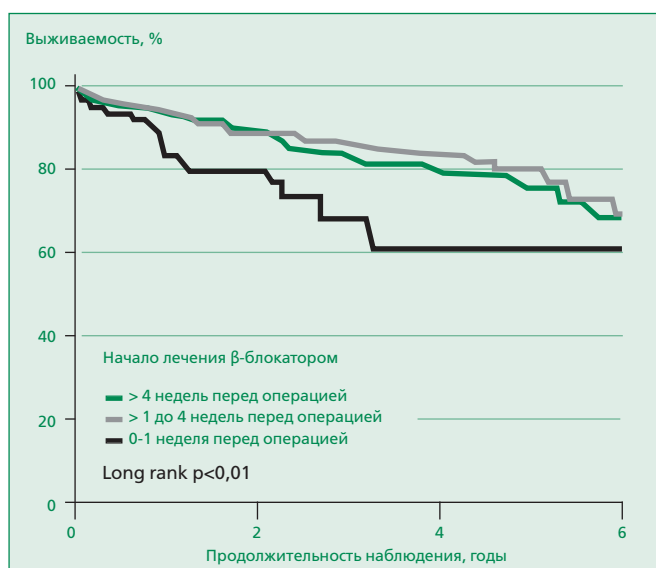


Рис. 2. Кумулятивная отдаленная летальность в соответствии со стратификацией больных по срокам начала лечения β -блокаторами перед операцией
Значение log-rank p : при сравнении групп больных, лечившихся от более 1 до 4 нед и более 4 нед, с больными, лечившимися от 0 до 1 нед перед операцией

Обсуждение

Полученные данные указывают, что лечение β -блокаторами, начатое ранее, чем за 1 нед до операции, ассоциировано с более низкой ЧСС в предоперационном периоде, чем при начале лечения β -блокаторами менее чем за 1 нед до операции. Стоит отметить, что соответствующего снижения уровней вч-СРБ не наблюдалось. Результаты исследования показали, что лечение β -бло-

Таблица 2. Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией и послеоперационные исходы

Послеоперационные исходы	Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией			p*
	0-1 нед (n=158)	>1-4 нед (n=393)	>4 нед (n=389)	
30-дневные исходы				
Повышение Т-тропонина	40(25)	54(14)	56(14)	0,032
Летальность	6(4)	8(2)	11(3)	0,495
Инсульт	3(19)	2(0,5)	2(0,5)	0,021
Сердечно-сосудистые события	42(27)	58(15)	62(16)	<0,001
Отдаленный исход				
Летальность	30(19)	55(14)	57(15)	0,039
Представлены значения n (%); * p: при сравнении объединенной группы больных, лечившихся β-блокаторами >1 недели (от >1 до 4 нед и >4 нед) перед операцией, с группой больных, лечившихся β-блокаторами от 0 до 1 нед перед операцией				

Таблица 3. Связь продолжительности приема β-блокаторов перед операцией и частоты 30-дневных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших операцию на сосудах

30-дневные сердечно-сосудистые события	n	%	Одновариантный анализ		Многовариантный анализ	
			ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Все события	162/940					
<i>Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией</i>						
0-1 нед до операции	42/158	(27)	1,00		1,00	
>1-4 нед до операции	58/393	(15)	0,48	0,30-0,78	0,46	0,27-0,76
>4 нед до операции	62/389	(16)	0,54	0,40-0,88	0,48	0,29-0,79
Хирургические вмешательства высокого риска	125/469					
<i>Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией</i>						
0-1 нед до операции	25/58	(43)	1,00		1,00	
>1-4 нед до операции	44/204	(22)	0,35	0,18-0,66	0,38	0,19-0,79
>4 нед до операции	56/207	(27)	0,66	0,36-0,97	0,58	0,29-0,91
Хирургические вмешательства умеренного риска	37/471					
<i>Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией</i>						
0-1 нед до операции	17/100	(17)	1,00		1,00	
>1-4 нед до операции	14/189	(7)	0,49	0,23-0,97	0,51	0,13-0,79
>4 нед до операции	6/182	(3)	0,10	0,03-0,34	0,12	0,02-0,25

Многофакторные анализы стандартизованы с учетом возраста, пола, наличия ИБС, цереброваскулярной болезни, сердечной недостаточности, нарушения функции почек, сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, ХОБЛ, курения и применяемых лекарственных препаратов
ДИ=доверительный интервал, ОШ=отношение шансов

каторами, начатое ранее 1 нед перед операцией, ассоциировано с улучшением послеоперационных исходов по сравнению с лечением β-блокаторами, начатым менее чем за 1 нед перед операцией, что может быть обусловлено лучшим контролем ЧСС.

Хирургические вмешательства сопровождаются тахикардией и усилением сократимости миокарда, что приводит к повышению потребности миокарда в кислороде [26]. Поддержание баланса между потребностью миокарда в кислороде и доставкой кислорода является ключом к профилактике послеоперационных сердечных событий.

Рандомизированные контролируемые исследования показали, что β-блокаторы снижают частоту неблагоприятных сердечных событий у больных, которым проводятся несердечно-сосудистые операции с умеренным риском и операции на сосудах с высоким риском

[10,27]. Предполагаемые механизмы внутриоперационных кардиопротективных эффектов β-блокаторов включают: 1) контроль ЧСС с последующим удлинением времени диастолического заполнения коронарных артерий; 2) антиаритмические свойства, снижающие риск тахикардии [17]. Кроме того, известно, что β-блокаторы снижают систолическое артериальное давление и силу сокращения желудочков [17,19].

Отдаленное влияние β-блокаторов включает снижение механического давления на атеросклеротические бляшки в коронарных артериях, предотвращающее их разрыв [16]. Кроме того, противовоспалительные свойства β-блокаторов способствуют стабилизации атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [17,19]. В популяции больных, у которых проводятся операции на сосудах, часто встречается дисфункция левого желудочка [20]. Известно, что терапия β-блокаторами, ин-

Таблица 4. Связь продолжительности приема β-блокаторов перед операцией и отдаленной летальности у больных, перенесших операцию на сосудах

Летальность при отдаленном наблюдении	n	%	Одновариантный анализ		Многовариантный анализ	
			ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Все события:	142/940					
<i>Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией</i>						
0-1 нед до операции	30/158	(19)	1,00		1,00	
>1-4 нед до операции	55/393	(14)	0,57	0,32-0,91	0,52	0,21-0,67
>4 нед до операции	57/389	(15)	0,62	0,35-0,94	0,50	0,25-0,71
Хирургические вмешательства высокого риска	93/469					
<i>Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией:</i>						
0-1 нед до операции	17/58	(29)	1,00		1,00	
>1-4 нед до операции	38/204	(19)	0,31	0,17-0,57	0,37	0,20-0,69
>4 нед до операции	43/207	(20)	0,47	0,27-0,83	0,46	0,26-0,83
Хирургические вмешательства умеренного риска	49/471					
<i>Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией</i>						
0-1 нед до операции	13/100	(13)	1,00		1,00	
>1-4 нед до операции	17/189	(9)	0,59	0,27-0,91	0,46	0,21-0,94
>4 нед до операции	13/182	(7)	0,37	0,16-0,88	0,37	0,15-0,91
Многофакторные анализы стандартизованы с учетом возраста, пола, ИБС, цереброваскулярной болезни, сердечной недостаточности, нарушения функции почек, сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, ХОБЛ, курения и применяемых лекарственных препаратов.						
ДИ=доверительный интервал, ОШ=отношение шансов						

гибируя активацию симпатической нервной системы и гормонов (натрийуретического пептида А и В и норадреналина), уменьшает нежелательное ремоделирование сердца у больных с нарушенной функцией желудочков [21,22].

В течение ряда лет было проведено множество рандомизированных контролируемых исследований, оценивавших эффективность применения β-блокаторов в периоперационном периоде. Полученные данные о пользе такого лечения противоречивы [4-15]. В 1996 г. Mangano и др. [9] предположили, что жесткий контроль ЧСС атенололом в периоперационном периоде ограничивает развитие периоперационной ишемии при операциях высокого риска. Raby и др. [11], кроме того, показали благоприятный эффект контроля ЧСС β-блокатором короткого действия эсмололом сразу же после операции на сосудах. Наше исследование продемонстрировало, что лечение β-блокаторами, начатое ранее 1 нед до операции на сосудах, ассоциируется с более низкой средней ЧСС и улучшением послеоперационных исходов.

В 2002 г. Jenkins и др. [18] исследовали связь между лечением β-блокаторами и уровнем СРБ плазмы у больных с клиническими проявлениями ИБС. Было выявлено, что у больных, которые лечились β-блокаторами, наблюдаются более низкие концентрации СРБ, чем у больных, не получавших β-блокаторы, без каких либо различий в зависимости от типов или дозировки β-блокаторов. В нашем исследовании все больные получали β-блокаторы. Полученные данные свидетельствуют о том, что более длительная терапия β-блокаторами не

связана с дополнительным снижением уровней СРБ. У больных, которые не получали статинов, при предоперационном лечении β-блокаторами более 1 нед не наблюдалось дополнительного снижения уровня вч-СРБ. Однако у больных, получавших статины более 1 нед перед операцией, средний предоперационный уровень вч-СРБ был ниже, чем у тех, кто не получал статины, что согласуется с результатами предшествующих исследований [28-30]. Исследование NAPLES-II (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events) показало, что даже однократная высокая нагрузочная доза аторвастатина (80 мг) снижает частоту ИМ у больных после elective коронарного вмешательства [29].

В исследовании POISE (Perioperative Ischemic Evaluation) 2008 г. больные были рандомизированы в группы применения метопролола сукцината в высокой дозе в день операции (без титрования дозы в соответствии с ЧСС) и группу плацебо [5]. Хотя у больных, принимавших метопролола сукцинат в высокой дозе, было отмечено снижение частоты несмертельного ИМ на 30%, этот положительный эффект сопровождался увеличением общей смертности на 33% и двукратным увеличением риска инсульта по сравнению с соответствующими показателями в группе плацебо. Метопролол метаболизируется с участием цитохрома CYP 2D6 и может взаимодействовать с другими лекарственными препаратами, назначаемыми во время операции и также метаболизирующимися с участием цитохрома CYP 2D6. Это подчеркивает важность дозировки β-блокатора [13]. Poldermans и др. [10] в исследовании DECREASE-I (Dutch Echocardiographic Car-

diac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography) изучили влияние бисопролола в низкой дозе на исход сосудистых операций. Лечение бисопрололом начинали в среднем за 37 дней до хирургического вмешательства с тщательным титрованием дозы в соответствии с частотой ритма для предотвращения побочных эффектов. В отличие от исследования POISE, частота инсультов в исследовании DECREASE-I при применении бисопролола была сопоставимой с их частотой при приеме плацебо, тогда как частота смерти от сердечных причин и не смертельного ИМ снижалась с 34% в группе стандартного лечения до 3,4% в группе лечения бисопрололом. Интересно, что во всех исследованиях, в которых не было найдено различий послеоперационных исходов между группами применения β -блокаторов и плацебо, лечение β -блокаторами начиналось менее чем за 1 нед до операции [4,7,14,15]. Это может объяснять несовпадение опубликованных к настоящему времени результатов оценки эффекта лечения β -блокаторами в периоперационном периоде. В нашем исследовании частота инсульта у больных, которые начали принимать β -блокаторы в срок от 0 до 1 нед до операции ($n=158$), была выше, чем у тех, кто начал принимать β -блокаторы более чем за 1 нед перед операцией. В этой группе 3 больных (1,9%) перенесли инсульт (чаще, чем в исследовании POISE); однако это различие основано на малых выборках. Кроме того, среди больных, которые получали лечение β -блокаторами более 1 нед перед операцией ($n=782$), только у 4 произошел инсульт, что меньше аналогичного значения в группе больных, получавших метопролола сукцинат в исследовании POISE, и сопоставимо с частотой инсультов в группе плацебо, по данным исследования POISE. Этот результат подчеркивает важность подбора дозы β -блокатора ранее чем за 1 нед до операции.

В большинстве рекомендаций Европейского общества кардиологов, в которых рассматривается ведение больных в периоперационном периоде, предлагается начинать лечение β -блокаторами в срок между 30 днями и не менее чем за 1 нед перед операцией [24]. Эти рекомендации основаны на мнении экспертов и имеют уровень доказательности C. Кроме того, обновленные рекомендации Американского общества кардиологов/Американской ассоциации сердца ("American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Focused Update on Perioperative β -Blockade for Noncardiac Surgery") по применению β -блокаторов при несердечных операциях [32] предлагают при наличии показаний и возможности назначать β -блокаторы за несколько дней или недель до плановой операции. Результаты настоящего исследования подчеркивают важность начала терапии β -блокаторами ранее 1 нед до сосудистой операции. Одна из причин отсутствия в наших наблюдениях улучшения выживаемости больных, у которых лечение β -бло-

каторами было начато ранее 4 нед до операции, по сравнению с больными, у которых лечение β -блокаторами было начато позднее, может быть большая распространенность ИБС и дисфункции почек у больных первой группы.

При анализе проблемы возникает ряд вопросов, и прежде всего — одинакова ли целесообразность назначения несколько более высокой дозы β -блокатора для адекватного контроля ЧСС при рутинном начале лечения ранее 1 нед до операции в целях улучшения послеоперационного исхода? Как известно из исследования POISE, лечение β -блокаторами в высокой дозе и без возрастающего ее титрования сопровождается увеличением частоты побочных эффектов (брадикардии, артериальной гипотензии и инсульта). В настоящем исследовании частота инсульта была выше у больных, которые получали β -блокаторы менее 1 нед до операции, по сравнению с больными, которые принимали β -блокаторы перед операцией более 1 нед. У больных, которым лечение β -блокаторами назначено незадолго до операции, может быть выше риск побочных эффектов, поскольку начатое лечение довольно агрессивно и в этот короткий период времени невозможно адекватно контролировать ответ на него, что ведет к риску передозировки [33]. Кроме того, создается впечатление, что пациенты, принимающие β -блокаторы, хуже переносят связанную с хирургическим вмешательством анемию, чем больные, не получавшие β -блокаторы [34]. Не исключено, что высокие дозы β -блокаторов могут препятствовать развитию механизмов компенсации анемии (например, учащению ритма сердца); поэтому подбор оптимальной дозы β -блокатора у больных с анемией нуждается в дальнейшем уточнении. Второй вопрос касается тактики лечения больных, не принимавших β -блокаторы при экстренной необходимости сосудистой операции (т.е. следует ли отложить проведение операции до достижения адекватного контроля ЧСС?). В нашем исследовании начало терапии β -блокаторами ранее 1 нед до операции не было связано со снижением концентрации вч-СРБ, что может свидетельствовать о том, что противовоспалительные эффекты лечения достигаются за несколько дней. Кроме того, начало терапии β -блокаторами в день операции также способно снижать ЧСС в предоперационном периоде [9]. Как показано Raby и др. [11], лечение β -блокатором ультракороткого действия эсмололом может безопасно проводиться в течение периоперационного периода. Короткая продолжительность действия эсмолола может ограничивать частоту неблагоприятных сердечных событий у больных, перенесших сосудистые операции; однако этот вывод требует уточнения в дальнейших исследованиях.

Ограничения исследования

Во-первых, популяция участников нашего исследо-

вания состояла из пациентов, которые были переведены в территориальный специализированный центр, и поэтому может неполно характеризовать всю популяцию больных, которым назначена плановая сосудистая операция. Во-вторых, хотя исследование включало более 900 больных, оно имело наблюдательный и ретроспективный характер. В-третьих, хотя исследование было нацелено на оценку наиболее тяжелого исхода — отдаленной летальности, в отдаленном периоде не оценивались не смертельные сердечно-сосудистые события. В-четвертых, распределение больных по срокам начала лечения бета-блокаторами было нерандомизированным. Наконец, при анализе могли быть учтены не все факторы, способные повлиять на исходы.

Заключение

Получены свидетельства того, что лечение бета-блокаторами, начатое ранее 1 нед до операции, ассоциируется со снижением ЧСС в предоперационном периоде и улучшением послеоперационных исходов по сравнению с результатами лечения бета-блокаторами, начатого менее чем за 1 нед до сосудистой операции. У больных, получавших лечение бета-блокаторами более нед, не наблюдалось снижения медианы уровней вч-СРБ по сравнению с больными, которым лечение бета-блокаторами было назначено в срок от 0 до 1 нед перед операцией. Поэтому можно предположить, что улучшение послеоперационных исходов у больных, получавших лечение бета-блокаторами более 1 нед перед операцией на сосудах, обусловлено адекватным контролем ЧСС.

Литература

- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;18:308–47.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933–89.
- Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341–81.
- Brady A.R., Gibbs J.S., Greenhalgh R.M., Powell J.T., Sydes M.R. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005;41:602–9.
- Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S. et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839–47.
- Feringa H.H., Bax J.J., Boersma E. 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: 1344–9.
- Juul A.B., Wetterslev J., Glud C. et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006;332:1482.
- Lindenauer P.K., Pekow P., Wang K., Mamidi D.K., Gutierrez B., Benjamin E.M. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;353:349–61.
- Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Tateo I. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996;335:1713–20.
- Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. et al. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1789–94.
- Raby K.E., Brull S.J., Timimi F. et al. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 1999;88:477–82.
- Redelmeier D., Scales D., Kopp A. Beta blockers for elective surgery in elderly patients: population based, retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:932.
- Wallace A., Layug B., Tateo I. et al. McSPI Research Group. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1998;88:7–17.
- 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;152:983–90.
- Zaug M., Bestmann L., Wacker J. 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;107:33–44.
- Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341–62.
- Cruickshank J.M. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol* 2007;120:10–27.
- Jenkins N.P., Keevil B.G., Hutchinson I.V., Brooks N.H. Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2002;112:269–74.
- Yeager M.P., Fillinger M.P., Hettelman B.D., Hartman G.S. Perioperative beta-blockade and late cardiac outcomes: a complementary hypothesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:237–41.
- Flu W.J., van Kuijk J.P., Galal W. et al. Prevalence and pharmacological treatment of left ventricular dysfunction in patients undergoing vascular surgery. *Eur J Heart Fail* 2010;12:288–93.
- de Groote P., Delour P., Lamblin N. et al. Effects of bisoprolol in patients with stable congestive heart failure. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004;53:167–70.
- Kukin M.L. Beta-blockers in chronic heart failure: considerations for selecting an agent. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1199–206.
- Boersma E., Kertai M.D., Schouten O. et al. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med* 2005;118:1134–41.
- Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: 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). *Eur Heart J* 2009;30:2769–812.
- Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525–38.
- Priebe H.J. Perioperative myocardial infarction—etiology and prevention. *Br J Anaesth* 2005;95:3–19.
- Dunkelgrun M., Boersma E., Schouten O. et al. 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.
- Albert M.A., Danielson E., Rifai N., Ridker P.M. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64–70.
- Briguori C., Visconti G., Focaccio A. et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2157–63.
- Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A., Sacks F., Braunwald E. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230–5.
- Brodde O.E., Kroemer H.K. Drug-drug interactions of betaadrenoceptor blockers. *Arzneimittelforschung* 2003;53:814–22.
- Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A. et al. 2009 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;54:e13–118.
- Poldermans D., Schouten O., van Lier F. et al. Perioperative strokes and beta-blockade. *Anesthesiology* 2009;111:940–5.
- Beattie W.S., Wijesundera D.N., Karkouti K. et al. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 2010;112:25–33.

Поступила 06.08.2010

Принята в печать 23.11.2010