

# Perioperatiivinen beetasalpaus – mitä uutta?

Kari Leino, Tuomas Oksanen ja Markku Hynynen

Koska beetasalpaajien on todettu vähentävän sydäntapahtumia ja kuolleisuutta kardiologisilla potilailla, ennen leikkausta aloitettavan beetasalpauksen on ajateltu hyödyttävän myös leikkauspotilaita. Alustavat positiiviset mutta hieman vaihtelevia tuloksia antaneet tutkimukset kirurgisilla potilailla ovat kaivanneet tuekseen vahvempaa näyttöä hoitosuosituksen pohjaksi. Hiljattain julkaistu lumekontrolloitu kansainvälinen POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) -monikeskustutkimus todisti perioperatiivisen beetasalpauksen oletetut hyödyt sydäntapahtumien vähentäjänä. Kokonaisuhyöty jäi kuitenkin negatiiviseksi, koska aivohalvausten ilmaantuvuus ja kuolleisuus lisääntyivät. Tarkastelemme seuraavassa perioperatiivisen beetasalpauksen indikaatiota POISE-tutkimuksen tulosten ja nykyisten suositusten pohjalta.

**K**ardiologisilla potilailla on todettu, että beetasalpaus vähentää sydäntapahtumia ja kuolleisuutta akuutin sydäninfarktin ja sydämen kroonisen vajaatoiminnan yhteydessä<sup>1,2</sup>. Kirurgiseen operaatioon liittyvä stressi lisää katekoliamiinien vapautumista, nostaa syketaajuutta ja lisää sydämen hapenkulutusta altistaen siten potilaan sydänkomplikaatioille. Muun kuin sydänkirurgian yhteydessä riski on 0,5–1,0 %. Mitä sairaampi potilas ja mitä raskaampi kirurgia, sitä suurempi riski.

Beetasalpauksen sydäntä suojaavaa tehoa on tutkittu myös kirurgian yhteydessä. Aiemmat pienet tutkimukset näyttivät osoittavan potilaalle ennen leikkausta aloitettavan perioperatiivisen beetasalpauksen hyödyn sydänkomplikaatioiden vähentäjänä<sup>3,4</sup>. Sittemmin tehdyissä, hieman suuremmissa tutkimuksissa tätä hyötyä ei ole pystytty toistamaan<sup>5</sup>, mikä on jättänyt klinikot lievään epä tietoisuuden tilaan. Orastava ja hoitosuosituksenkin muotoon yltänyt kiinnostus perioperatiiviseen beetasalpaukseen muun kuin sydänkirurgian yhteydessä on kaivannut tuekseen riittävän isoa tutkimusta, joka paaluttaisi annetut hoitosuositukset tukevammalle pohjalle<sup>6</sup>.

## POISE

Kanadan McMaster-yliopistossa organisoitiin kansainvälinen lumekontrolloitu POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) -monikeskustutkimus täyttämään tätä selkeää tilausta<sup>7</sup>. POISE-tutkimusta tehtiin 23 maassa ja 190 sairaalassa ja potilaita oli yhteensä 8351. Suomesta tutkimukseen osallistuivat Jorvin sairaala (HUS) ja TYKS. Tarkoitus oli pyrkiä selvittämään definitiivisesti 2–4 tuntia ennen leikkausta (muu kuin sydänkirurgia) aloitetun ja 30 vrk jatkettavan beetasalpauksen vaikutukset kardiovaskulaarisiin päätetapahtumiin ja kuolleisuuteen. Tutkimukseen satunnaistettiin potilaita, joilla oli sydänkomplikaation riskitekijä tai todettu sepelvaltimotauti ja joille suoritettiin vähintään keskisuuri leikkaus. Tutkimuslääkkeenä oli metoprololi, jota annosteltiin 200 mg vuorokaudessa hitaasti vapautuvana valmisteena. Annosta voitiin vähentää tilapäisesti verenpaine- ja syketaajuuskriteerein, mutta pyrkimys oli antaa potilaalle 200 mg metoprololia tutkimuksen alusta sen loppuun asti. Tarvittaessa suun kautta otettava annos voitiin korvata laskimoon annettavalla metoprololilla.

Suurten odotusten saattelman tutkimuksen tu-

los 30 vrk:n kohdalla osoittautui kuitenkin hienoiseksi yllätykseksi. Beetasalpaus vähensi odotetusti sydäninfarktien määrää 5,7:stä 4,2 %:iin, mutta samalla aivohalvausten määrä lisääntyi merkitsevästi 0,5:stä 1,0 %:iin ja kokonaiskuolleisuus 2,3:sta 3,1 %:iin. Tuoreen eteisvärinän ilmaantuvuus ja sydämen revaskularisaatiotoimenpiteiden määrä oli pienempi metoprololia saaneilla potilailla. Metoprololiryhmässä sepsis ja infektiot olivat ainoa merkitsevästi useammin esiintyvä kuolemansyy kontrolliryhmään verrattuna.

POISE-tutkimusta on kritisoitu lähinnä metoprololin annostukseen ja aloitusajankohtaan liittyen<sup>8,9</sup>. Tutkimuksessa beetasalpaajaa saaneiden potilaiden verenpaine oli matalampi ja sydämen harvalyöntisyyttä esiintyi enemmän kuin kontrolliryhmässä. Tämä on ymmärrettävää, huomioon ottaen pyrkimys 200 mg vuorokausiannokseen tutkimuksen alusta lähtien. Tutkimuslääkkeen aloitus vain 2–4 tuntia ennen leikkausta on altistanut potilaat akuutille ja melko voimakkaalle beetasalpauselle ilman, että annosta olisi etukäteen titratu potilaskohtaisesti. Näillä tekijöillä on saattanut olla vaikutusta aivohalvauksia ja kokonaiskuolleisuutta lisäävästi. Vaikka tutkimuksessa oli syketaajuus- ja verenpainekriteerein mahdollista säätää metoprololiannosta, nämä hemodynaamiset vaikutukset ja annoksen muutos osuivat väistämättä herkkään perioperatiiviseen vaiheeseen.

Leikkauksen intra- ja perioperatiivinen vaihe ja niihin liittyvät hemodynaamiset ja muut voimakkaat muutokset ja vaatimukset, esimerkiksi liittyen hapentarjontaan, poikkeavat huomattavasti akuutista sydäninfarktista ja sydämen vajaatoiminnasta. Ehkäpä tämä on se ratkaiseva ero, miksi sydänpotilailla todettua beetasalpaus hyötyä ei pystytty toistamaan perioperatiivissa ympäristössä, ainakaan tällä annostelulla. Jos vertaamme tilannetta metoprololihoitoon aloitukseen krooniseen vajaatoiminnan yhteydessä, ovat käytetyt aloitusannokset vain luokkaa 12,5–25 mg vuorokaudessa ensimmäisen 1–2 viikon ajan<sup>2</sup>.

## Muutoksia käytäntöön POISE:n jälkeen

Koska huomattava osa tähän asti tehtyjen perioperatiivista beetasalpausta selvittävien tutkimusten potilaista on peräisin POISE-tutkimuksesta, on välttämätöntä arvioida aiempia ohjeistuksia uuden tutkimusnäytön pohjalta.

Tuoreimmat, muuta kuin sydänkirurgiaa koskevat ohjeistukset perioperatiivisesta beetasalpauksesta julkaistiin juuri ennen POISE-tutkimuksen

tulosten valmistumista<sup>6</sup>. Tässä AHA:n ohjeistossa vahvin, luokan I suositus aloittaa beetasalpaus koskee verisuonileikkaukseen tulevia potilaita, joilla on todettu preoperatiivisesti sydänlihaksen iskemias esimerkiksi rasiusergometriassa. POISE-tutkimuksen poissulkukriteerinä oli kliininen suunnitelma beetasalpaus aloittamisesta, joten tutkimukseen ei sisällynyt näitä AHA:n suosituksessa tarkoitettuja potilaita. Toistaiseksi ei ole näyttöä siitä, että olisi tarvetta muuttaa tätä kohtaa AHA:n suosituksista ja onkin todennäköistä, että näillä potilailla on niin huomattava akuutin sydäntapahtuman riski, että he hyötyvät beetasalpauksesta.

Sen sijaan AHA-ohjeen IIA- tai IIB-luokan suositukset beetasalpauksesta saattavat joutua uuteen valoon. Näihin luokkiin kuuluvat mm. verisuonileikkauksiin tulevat potilaat (jopa ilman akuutin sydäntapahtuman riskitekijöitä) ja keskiraskeeseen leikkaukseen tulevat sellaiset potilaat, joilla on korkea sydäntapahtuman riski tai ainakin yksi kliininen riskitekijä. POISE-tutkimuksen potilasmateriaali sisältää pitkälti juuri tämän kaltaisia potilaita ja tutkimuksen tulos antaa tulkintamme mukaan aiheita muuttaa vallitsevaa käytäntöä tiukentaen beetasalpaus aloitusindikaatioita. Tulevaisuudessa on mahdollista, että tutkimalla tarkemmin eri alaryhmiä, kuten verisuonileikkaukspotilaita ja sydäntapahtuman suhteen korkean riskin potilaita, beetasalpauksesta hyötyvien potilaiden joukko saattaa selkiintyä.

Mikäli potilaalle on suunniteltu aloitettavaksi beetasalpaus, mutta hän on piakkoin menossa leikkaukseen, olemme hankalan pohdinnan edessä. Viisainta olisi ehkä siirtää leikkausta, jos se on mahdollista. Mikä sitten olisi lyhin riittävä aika aloittaa beetasalpaus ennen leikkausta? Meillä ei ole vastausta tähän kysymykseen, mutta minimiajaksi edullisten vaikutusten esiin saamiseksi on ehdotettu noin viikkoa<sup>10</sup>. Haittavaikutusten, kuten bradykardian ja hypotension, välttäminen ja toisaalta annoksen titraaminen potilaskohtaisesti riittäväksi (syketavoite noin 60) saattaa vaatia käytännössä hiukan pidemmän ajan. Aina-kin menettelemällä näin voidaan ottaa huomioon POISE-tutkimusta kohtaan esitetty kritiikki ja toivottavasti vähentää haittavaikutuksia. Jos leikkausta ei voida siirtää, saattaa olla viisainta aloittaa lääkitys joka tapauksessa, jos beetasalpaus kliiniset, operaatiosta riippumattomat indikaatiot ovat selvät.

Jos potilaalla on jo pidempään jatkunut beetasalpaajalääkitys, tulee nykykäsitteiden mukaan tätä lääkitystä jatkaa keskeytyksettä. POISE-tutkimus

ei tuo lisätietoa tähän kysymykseen, koska olemassa oleva beetasalpaus oli poissulkukriteeri. Vallitseva käytäntö pohjautuu retrospektiiviseen aineistoon<sup>11</sup>, mutta tästä huolimatta muutoksia suositukseen on tuskin tulossa.

Perioperatiivisen beetasalpauksen otsikon alle voidaan lukea myös intraoperatiivinen beetasalpaus. Vaikka lieneekin syytä tiukentaa perioperatiivisen beetasalpauksen indikaatioita, tulee muistaa, että intraoperatiivinen beetasalpaus esimerkiksi takykardian, rytmihäiriöiden tai sydänlihaskeimien indisoimana on edelleen sallittua, varmasti suotavaakin. Beetasalpaus on tällöin lyhytaikaista ja jo todetun häiriötilan laukaisema, joten voineen olettaa hyödyn voittavan mahdolliset haitat.

## Lopuksi

POISE-tutkimuksessa sydämen suojauksesta maksettiin kohtuuton hinta lisääntyneiden aivohalvausten ja kuolleisuuden muodossa eikä perioperatiivista beetasalpausta – ainakaan tutkimuksessa sovelletussa muodossa – voida suositella rutiininomaisesti käytettäväksi. Jo aloitettua beetasalpausta tulee jatkaa ja nykykäsityksen mukaan perioperatiivinen beetasalpaus on indisoitua vain niillä leikkaukseen tulevilla potilailla, joilla on todettu preoperatiivisesti sellaista sydänlihaksen iskemiää, joka antaisi aiheutta beetasalpaajäläkitys ilman leikkaustakin. Mikäli potilaalle ollaan aloittamassa beetasalpausta kliinisin perustein ja hän on piakkoin tulossa leikkaukseen, lienee viisainta siirtää leikkausta, kunnes lääkitys saadaan titrattua potilaskohtaisesti muutaman viikon aikana. Jos leikkauksen siirtäminen ei ole mahdollista, voi silti olla viisainta aloittaa beetasalpaus varovasti leikkauksesta huolimatta kliinisen aloitusindikaation ollessa selvä.

Seuraava valmistumassa oleva ja merkittävä perioperatiivisen beetasalpauksen vaikutuksia selvittävä tutkimus on DECREASE-IV, jossa bisoprololin ja fluvastatiinin erillistä ja kombinoitua käyttöä verrataan lumekontrolliin<sup>12</sup>. Perioperatiivinen beetasalpaus kaipaa lisää potilasmäärältään riittävän suurien tutkimuksien selkeiden johtopäätösten tekoon ja jäämmeikin mielenkiinnolla odottelemaan DECREASE-IV:n ja muiden uusien tutkimusten tuloksia ja niiden vaikutuksia ohjeistuksiin. □

## Kirjallisuusviitteet

1. ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 2: 57–66.
2. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
3. Mangano D, Layug E, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery: Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1713–20.
4. Poldermans D, Boersma E, Bax J 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.
5. Devereaux P, Beattie W, Choi P et al. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2005; 331: 313–21.
6. Fleisher L, Beckman J, Brown K, Calkins H 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 (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e159–241.
7. POISE Study Group. Effects of extended release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–47.
8. Fleisher L, Poldermans D. Perioperative  $\beta$ -blockade: where do we go from here? *Lancet* 2008; 371: 1813–4.
9. Sear J, Giles J, Howard-Alpe G, Foex P. Perioperative beta-blockade, 2008: What does POISE tell us, and was our earlier caution justified? (editorial). *Br J Anaesth* 2008; 101: 135–8.
10. Chopra V, Plaisance B, Cavusoglu E et al. Perioperative Beta-blockers for Major Noncardiac Surgery: Primum Non Nocere. *Am J Med* 2009; 122: 222–9.
11. Shammash J, Trost J, Gold J et al. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J* 2001; 141: 148–53.
12. Schouten O, Poldermans D, Visser L et al. 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: 1047–52.

*Kari Leino*

LT, el

TYKS

kari.leino[a]tyks.fi

*Tuomas Oksanen*

LL, osastonlääkäri

HYKS, Jorvin sairaala

tuomas.oksanen[a]hus.fi

*Markku Hynynen*

Dos, ylilääkäri

HYKS, Jorvin sairaala

markku.hynynen[a]hus.fi