

Il razionale d'uso del betabloccante nel perioperatorio del paziente sottoposto a chirurgia non cardiaca

Fabio Guarracino¹, Maurizio Puttini², Salvatore Pirelli³, Luigi Tritapepe⁴,
Giorgio Della Rocca⁵, Marco Ranucci⁶

¹U.O. di Anestesia e Rianimazione Cardiotoracica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa,

²S.C. di Chirurgia Vascolare, A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano, ³U.O. di Cardiologia, A.O. Istituti Ospitalieri, Cremona,

⁴U.O.D. di Anestesia e Terapia Intensiva in Cardiochirurgia, Università "La Sapienza", Roma, ⁵Clinica di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi, Udine, ⁶Servizio di Anestesia Cardiovascolare, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)

Key words:

Beta-blockers;
Non-cardiac surgery;
Pathophysiology;
Perioperative myocardial
ischemia.

Cardiac complications are a major cause of morbidity and mortality after non-cardiac surgery, whose incidence varies according to patient risk stratification and type of patient cohorts investigated. Perioperative myocardial injury may be triggered by different conditions occurring in the perioperative phase, and patient risk factors represent a favorable *milieu* for triggers to act.

The majority of postoperative myocardial ischemia in high-risk patients tends to develop very early on the day of surgery, starting at the end of surgery and during emergence from anesthesia, or on the first postoperative day. Most of postoperative episodes of myocardial ischemia are silent, and show ST-segment depression rather than elevation.

Preventive measures are aimed at improving perioperative cardiac outcome, but their identification and application in clinical practice require understanding of the pathophysiology of myocardial ischemia and infarction in non-cardiac surgery patients. Among the protective strategies, beta-blocking agents are the most investigated since 1996, when data from atenolol administration showed a protective effect against myocardial ischemia and infarction in non-cardiac surgery. Since then several clinical studies have reported encouraging results, but conflicting data on possible serious side effects have recently raised concern and doubts about routine administration of beta-blockers in patients at risk undergoing non-cardiac surgery.

The aim of this manuscript is to address the main mechanisms responsible for myocardial ischemia in the perioperative phase of non-cardiac surgery and, by going through the recent literature and taking into consideration the very recent European and American recommendations, to provide a pathophysiological approach to the use of beta-blockers in such scenario.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (11-12 Suppl 2): 35-105)

© 2009 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Fabio Guarracino
U.O. di Anestesia
e Rianimazione
Cardiotoracica
Azienda Ospedaliera
Universitaria Pisana
Via Paradisa, 2
56124 Pisa
E-mail:
fabiodoc64@hotmail.com

Il ruolo del betabloccante nel perioperatorio del paziente sottoposto a chirurgia non cardiaca è argomento studiato da molto tempo anche se proprio negli ultimi anni è diventato oggetto di discussione e revisione continua. Le osservazioni di Mangano et al.¹ del 1996 hanno aperto la discussione sull'uso di questo farmaco nei pazienti a rischio di ischemia miocardica, e molti studi successivi hanno affrontato il tema portando a risultati talora contrastanti. Le raccomandazioni dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) del 2007², il recente aggiornamento del 2009³ e quelle recentemente emanate anche dalla Società Europea di Cardiologia (ESC)⁴ hanno chiaramente indicato quali siano i pazienti in cui il betabloccante si presenta protettivo nei confronti dell'ischemia miocardica e della morbilità cardiaca nei pazienti a rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca. Rimane ancora forte, tuttavia, il dubbio suscitato dai risultati dello studio POISE⁵ che, pur dimostrandone

un effetto protettivo del betabloccante nei confronti dell'ischemia miocardica e dell'infarto miocardico acuto (IMA) perioperatorio, hanno dato luogo ad un risultato di aumentata mortalità globale e di aumentato ictus.

L'obiettivo di questo documento è sottolineare il razionale fisiopatologico che sottende all'effetto protettivo del betabloccante e di delineare un approccio ragionato all'uso del betabloccante nel paziente candidato a chirurgia non cardiaca.

Fisiopatologia della perfusione coronarica

In condizioni di normalità la perfusione coronarica presenta un picco di flusso durante la fase di rilasciamento isovolumetrico a livello della coronaria sinistra, mentre la coronaria destra presenta una prevalenza sistolica del flusso (Figura 1). Da ciò deriva che la riduzione

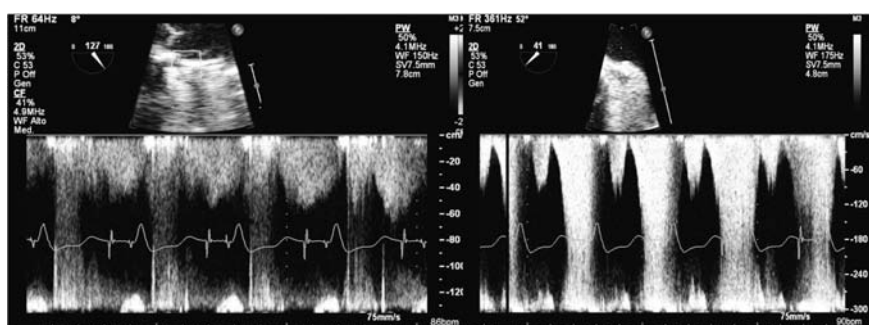


Figura 1. *Flussimetria Doppler coronarica.*
Per gentile concessione di Elsevier Masson (*Il monitoraggio emodinamico in area critica, 2009: 82*).

della durata della fase diastolica comporta una riduzione della perfusione coronarica soprattutto sinistra, mentre in condizioni di ipotensione arteriosa sistemica la perfusione coronarica si presenta ridotta in entrambi i rami coronarici.

La causa più importante di riduzione del tempo diastolico è la tachicardia. L'aumento della frequenza cardiaca (FC) infatti determina una riduzione del tempo globale del ciclo cardiaco e, quindi, un proporzionale accorciamento del tempo di perfusione coronarica. Questo meccanismo è certamente fondamentale nel determinare le condizioni di riduzione della perfusione miocardica.

Tuttavia vi è un secondo meccanismo fisiopatologico di alterata perfusione miocardica. Questo è strettamente legato alle alterazioni della diastole che accompagnano diversi quadri di patologia cardiaca.

Nelle patologie che si accompagnano ad alterazione del rilasciamento, l'allungamento del tempo di caduta della pressione intraventricolare dopo la chiusura della valvola aortica fa sì che all'interno della camera ventricolare la pressione rimanga più alta per un tempo più lungo del normale (Figura 2A). Questo, di fatto, significa che proprio nel momento in cui dovrebbe essere massimo il gradiente di perfusione epicardio-subendocardio nel sistema coronarico sinistro si determinano le condizioni perché questo gradiente di perfusione trasmurale sia sfavorito: la presenza di un regime pressorio più alto per un tempo più lungo fa sì che vi sia una vera e propria azione di compressione meccanica sugli strati subendocardici da parte della pressione endoventricolare, con un effetto di riduzione della perfusione subendocardica. Questo meccanismo ha un ruolo rilevante nel determinismo dell'ischemia subendocardica che caratterizza, come si dirà più avanti, l'ischemia miocardica perioperatoria e l'IMA perioperatorio di tipo 2.

Se si pensa alla frequenza delle patologie che si accompagnano ad alterazioni del rilasciamento ventricolare (ipertensione arteriosa sistemica, diabete mellito, stenosi valvolare aortica) si comprende come questi aspetti fisiopatologici abbiano rilevanza nel determinismo della morbilità cardiaca perioperatoria in chirurgia non cardiaca.

Tuttavia anche alterazioni di compliance ventricolare, quali quelle che accompagnano quadri di severa ipertrofia miocardica, ricoprono un ruolo in questo scenario fisiopatologico. Infatti, anche l'incremento della pressione endoventricolare in diastole che caratterizza la riduzione della compliance partecipa alla riduzione di flusso subendocardico all'aumento dello stress di parete miocardico (Figura 2B).

L'ischemia miocardica perioperatoria

L'ischemia miocardica perioperatoria presenta un picco di incidenza al termine dell'intervento chirurgico e nelle prime ore successive all'intervento (Figura 3). È raro che un fenomeno ischemico si verifichi nel corso dell'intervento chirurgico, mentre episodi ischemici si verificano con maggiore frequenza nelle ore successive all'intervento fino alla terza/quarta giornata postoperatoria.

L'ischemia miocardica si presenta con un meccanismo non univoco rispetto a quello classico che dà luogo all'IMA nel paziente non chirurgico. Infatti nei pazienti sottoposti a chirurgia è possibile descrivere un doppio meccanismo dell'ischemia miocardica: da un lato un'ischemia miocardica che insorge in presenza di una placca realizzante una stenosi coronarica critica; dall'altra un'ischemia che compare in assenza di una placca coronarica critica (Figura 4). Queste due condizioni realizzano quindi due tipi di infar-

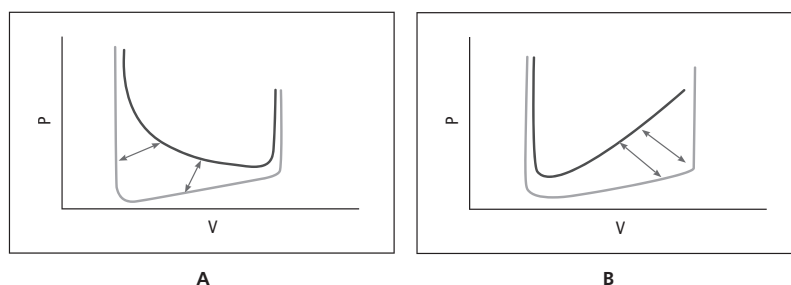


Figura 2. *PIV loop nei profili di alterata fase diastolica. A: alterato rilasciamento. B: alterata compliance.*

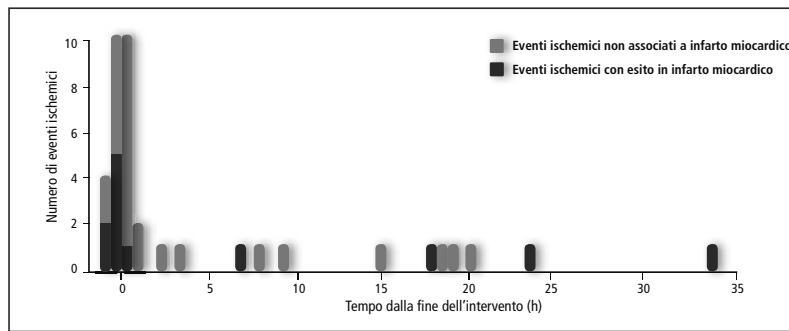


Figura 3. Tempo di insorgenza dell'ischemia perioperatoria di massima durata in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico vascolare monitorato con ECG continuo a 12 derivazioni. Da Landesberg et al. (Myocardial infarction after vascular surgery: the role of a prolonged, stress-induced, ST-depression-type ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1839-1845), modificata.

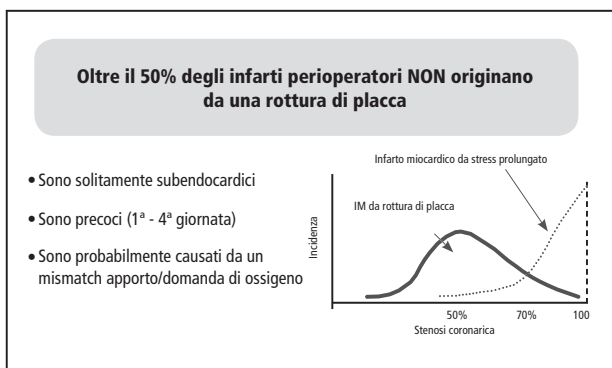


Figura 4. Infarti miocardici (IM) perioperatori. Da Landesberg (Pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 90-100), modificata.

to nel perioperatorio, un infarto di tipo 1 ed un infarto di tipo 2, secondo le recenti classificazioni dell'IMA perioperatorio⁶. Il fatto che sia possibile l'insorgenza di ischemia miocardica in assenza di una lesione coronarica rende ragione dell'elevata frequenza di negatività dei test

provocativi eseguiti nella valutazione preoperatoria ed è, molto probabilmente, la ragione per cui i test provocativi sono stati raccomandati dalle recenti linee guida solo in pazienti ad alto rischio candidati alla chirurgia vascolare.

L'ischemia miocardica di tipo 1 e di tipo 2 si verificano grossomodo con la stessa frequenza e, quindi, si può affermare che quasi la metà degli eventi ischemici miocardici e degli infarti miocardici perioperatori si verificano in pazienti che non presentano lesioni coronariche critiche. Inoltre dalla letteratura emerge un dato interessante, cioè che l'ischemia miocardica nei pazienti che non presentano una lesione coronarica critica dà luogo ad un IMA perioperatorio più precoce che presenta un massimo di incidenza intorno alla seconda giornata postoperatoria (Figura 5). Al contrario, in soggetti che hanno lesioni coronariche critiche l'IMA perioperatorio presenta una massima incidenza più tardivamente verso la terza/quarta giornata postoperatoria. Questi due diversi meccanismi di IMA determinano certamente problemi di valutazione preoperatoria, essendo di fatto possibile rilevare la presenza di ischemia miocardica inducibile in circa la metà dei pazienti a rischio.

Mentre è più facilmente comprensibile il meccanismo dell'IMA tradizionale, cioè legato alla rottura di placca e alla trombosi coronarica, risulta talora più difficile com-

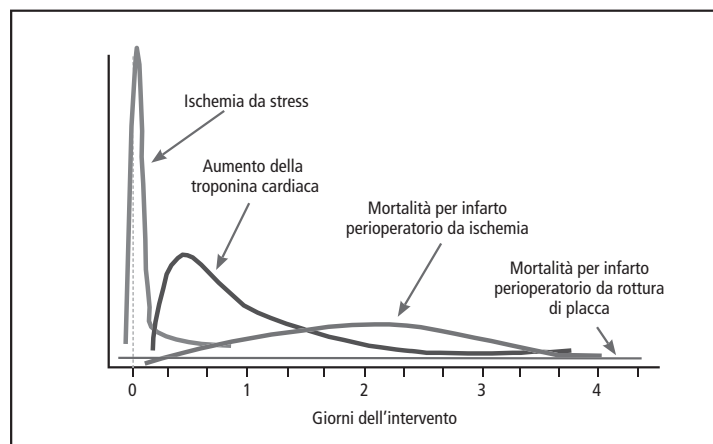


Figura 5. Timing di ischemia, infarto e morte cardiaca perioperatori dopo chirurgia non cardiaca. Da Landesberg (Pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 90-100), modificata.

prendere il meccanismo con cui si verifici un IMA in assenza di rottura di placca e di trombosi. Se si tiene conto, però, degli aspetti della fisiologia del circolo coronarico di cui si è detto prima, si intuisce come un ruolo dominante nella fisiopatologia dell'IMA lo abbia la tachicardia. Questa, infatti, determina un aumento del consumo di ossigeno miocardico e nello stesso tempo induce una riduzione del tempo diastolico, quindi del tempo di perfusione coronarica, che è sempre più breve quanto maggiore è l'aumento della FC. La tachicardia è chiamata in causa dalle linee guida e da una vasta letteratura sul paziente a rischio ed è, quindi, certamente un elemento di grande importanza nel determinismo dell'ischemia miocardica e dell'IMA. Essa rappresenta l'elemento fisiologico che più di ogni altro deve essere gestito nella fase perioperatoria per la prevenzione dell'ischemia miocardica. Se si pensa a quante condizioni di comune riscontro nella fase perioperatoria possono indurre tachicardia nel paziente chirurgico (ad es. dolore, ipotensione, anemizzazione e sanguinamento, digiuno perioperatorio, stress indotto dall'intervento chirurgico) è facile comprendere come la tachicardia possa essere frequentemente presente negli scenari perioperatori. L'aumento della FC e della pressione, che spesso accompagna la tachicardia secondaria all'incremento delle catecolamine e del cortisolo plasmatico, induce due importanti meccanismi che alla fine contribuiscono pesantemente al determinismo dell'ischemia miocardica: da un lato un aumento del consumo di ossigeno miocardico, dall'altro un aumento dello *shear stress* coronarico che può favorire la fissurazione della placca coronarica e quindi l'insorgenza del meccanismo classico della trombosi coronarica. Nel paziente in cui l'ischemia miocardica non è legata alla trombosi coronarica la tachicardia ha un ruolo centrale nel determinare uno squilibrio tra la fornitura e la domanda di ossigeno (Figura 6), attraverso l'aumento del consumo di ossigeno dovuto all'incremento della FC ed alla compromissione della fornitura di ossigeno al miocardio causata dalla riduzione del tempo di perfusione coronarica.

L'infarto perioperatorio da *mismatch* è tipicamente un IMA subendocardico ed avviene prevalentemente entro i primi 2 giorni postoperatori.

Rassegna della letteratura sui betabloccanti

Nel 1996 Mangano et al.¹ effettuarono uno studio prospettico randomizzato in 200 pazienti valutando l'efficacia dell'atenololo (n = 99) vs placebo (n = 101) sulla mortalità e morbilità postoperatoria in chirurgia non cardiaca, con l'obiettivo primario di valutare la mortalità globale dopo la dimissione dall'ospedale. Obiettivi secondari furono l'incidenza di IMA, angina instabile, scompenso cardiaco con necessità di ricovero per intervento terapeutico, necessità di rivascolarizzazione miocardica (angioplastica coronarica o bypass aortocoronarico) ed exitus. Il follow-up fu eseguito a 6, 12 e 24 mesi.

Nello studio furono arruolati pazienti con anamnesi positiva per patologia coronarica (pregresso IMA o angina tipica o angina atipica con stress test positivo) e pazienti con almeno due fattori di rischio (età >65 anni, ipertensione, colesterolo >240 mg/dl, diabete mellito). L'atenololo veniva somministrato per via endovenosa 10 mg ogni 12h

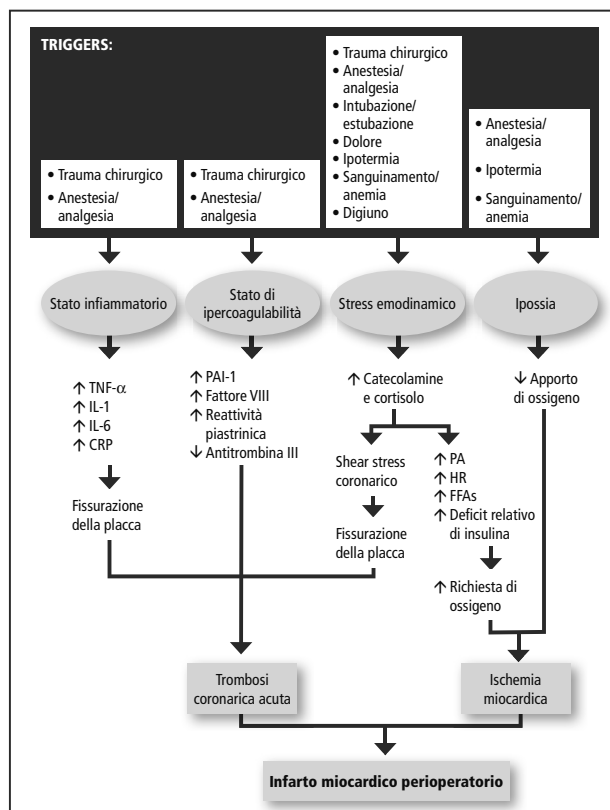


Figura 6. Fisiopatogenesi dell'ischemia perioperatoria. CRP = proteina C-reattiva; FFA = acidi grassi liberi; HR = frequenza cardiaca; IL = interleuchina; PA = pressione arteriosa; PAI = inibitore dell'attivatore del plasminogeno; TNF = fattore di necrosi tumorale. Da Devereaux et al. (Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. CMAJ 2005; 173: 627-34), modificata.

o per os 100 mg/die dal giorno dell'intervento fino a 7 giorni nel postoperatorio, ed il dosaggio aggiustato in funzione dei valori pressori e della FC: se pressione arteriosa (PA) >100 mmHg e FC tra 55 e 65 b/min veniva somministrata metà dose, se PA <100 mmHg e FC <55 b/min nessuna somministrazione.

Mangano et al.¹ osservarono solo 6 decessi intraospedalieri (4 nel gruppo trattato: 1 per IMA, 1 per insufficienza respiratoria, 2 per patologia neoplastica metastatica; 2 nel gruppo placebo per IMA). La mortalità a 24 mesi mostrò 21 decessi nel gruppo placebo (12 dei quali di natura cardiaca) vs 9 nel gruppo trattato (4 di natura cardiaca). L'effetto più rilevante del trattamento si manifestò a 6 e 8 mesi, con una mortalità più alta nel gruppo placebo con 10 decessi, 7 dei quali di origine cardiaca vs 1 decesso di natura non cardiaca in origine nel gruppo trattato (p <0.001). Non furono poi trovate differenze statisticamente significative dopo gli 8 mesi di follow-up.

Questo studio, che aprì la finestra alla valutazione del betabloccante nella prevenzione degli eventi cardiaci nel perioperatorio non cardiaco, è l'unico studio monocentrico, ed arruolò pazienti con rischio cardiovascolare relativamente basso come dimostrato dalla bassa incidenza di complicanze di natura cardiaca entro 7 giorni dall'intervento, e senza nessuna differenza in termini di mortalità

tà intraospedaliera tra i due gruppi. È interessante anche notare che non furono esclusi pazienti in terapia preoperatoria con betabloccanti.

Un altro aspetto importante da considerare è la sospensione della terapia betabloccante nei pazienti randomizzati nel gruppo placebo che di per sé rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo considerevole; è infatti ampiamente documentato nella letteratura successiva l'alto rischio di tachicardia e ipertensione da *rebound* alla sospensione della terapia con betablocco, con aumento del consumo miocardico di ossigeno. Nello studio americano non fu riportato in quanti pazienti del gruppo placebo che ebbero complicanze era stata sospesa la terapia betabloccante preoperatoria.

Successivamente in 7 centri nei Paesi Bassi fu effettuato uno studio multicentrico⁷ sugli effetti del bisoprololo sulla mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti sottoposti a chirurgia vascolare per aneurisma dell'aorta addominale in elezione. Furono inclusi pazienti definiti ad alto rischio in base ai risultati dello stress test utilizzando il criterio della riduzione della motilità di uno dei 16 segmenti miocardici di entità superiore o uguale ad un grado durante il test. I pazienti furono randomizzati in due gruppi: un gruppo trattato con bisoprololo 5 mg/die *per os* con aumento del dosaggio fino a 10 mg dopo 1 settimana se la FC era >60 b/min (n = 59), ed un altro con placebo e terapie standard (n = 53). In caso di impossibilità alla somministrazione *per os* il farmaco veniva somministrato per via endovenosa per mantenere una FC <80 b/min. Il farmaco veniva somministrato almeno 1 settimana prima dell'intervento e continuato nel postoperatorio. Il follow-up dopo la dimissione prevedeva controlli ogni 3 mesi con eventuali aggiustamenti del dosaggio in base ai valori di FC.

Nel periodo perioperatorio (fino ad 1 mese dopo la chirurgia) vi furono complessivamente 11 decessi (9 nel gruppo placebo e 2 nel gruppo trattato), tutti per cause cardiache. La maggior parte entro i primi 7 giorni dopo l'intervento. La mortalità per IMA perioperatorio o cause cardiache è stata del 34% nel gruppo controllo vs 3.4% nel gruppo trattato (p < 0.001). Il follow-up a lungo termine (durato in media 22 mesi) mostrò una mortalità del 12% nel gruppo trattato (11% morti cardiache e 2% IMA non fatali) e del 32% (20% morti cardiache e 11% IMA non fatali) nel gruppo placebo (p = 0.025).

I pazienti studiati erano ad alto rischio per complicanze cardiovascolari e furono stratificati in modo omogeneo con stress test preoperatorio [di 1351 pazienti sottoposti a *screening* preoperatorio solo in 173 pazienti (13%) il test è stato considerato positivo]. Inoltre nei pazienti randomizzati a ricevere bisoprololo il farmaco fu iniziato precocemente nel periodo preoperatorio ed il dosaggio è stato titolato in funzione della FC sia nel preoperatorio che nel postoperatorio.

Nel 2005 in 4 diversi ospedali del Regno Unito fu eseguito un trial (POBBLE trial)⁸ sull'uso perioperatorio dei betabloccanti in pazienti sottoposti a chirurgia vascolare maggiore sottorenale in elezione, con lo scopo di valutare l'incidenza di complicanze fatali e non di natura cardiovascolare come IMA, angina instabile, tachicardia ventricolare e ictus. Furono esclusi pazienti in terapia con betabloccanti, con pregresso IMA, angina instabile o con stress test positivo.

I pazienti furono randomizzati in due gruppi, metoprololo o placebo 2 volte al giorno, dal giorno prima dell'intervento fino a 7 giorni dopo, ed altri 7 giorni nel caso venissero sottoposti a reintervento. Il dosaggio iniziale di metoprololo fu di 50 mg se il peso corporeo era >55 kg, o 24 mg se ≤55 kg. Lo studio inoltre prevedeva la somministrazione di 2 o 4 mg e.v. 5-10 min prima dell'induzione dell'anestesia generale. Il follow-up fu effettuato fino a 30 giorni dall'intervento.

Dei 420 pazienti esaminati, solo 103 furono considerati eleggibili e di questi 97 sottoposti a chirurgia e quindi randomizzati (metoprololo n = 55, placebo n = 48). Furono registrati 15 eventi cardiovascolari (34%) e 1 decesso nel gruppo placebo vs 17 eventi cardiovascolari (17%) e 3 decessi nel gruppo trattato, senza differenze statisticamente significative nei diversi parametri di efficacia esaminati tra i due gruppi. La durata dell'ospedalizzazione è stata significativamente ridotta nel gruppo trattato (28.7 vs 15.9 giorni).

Questi risultati sono certamente interessanti, tuttavia l'esclusione di pazienti ad alto rischio in relazione agli stretti criteri di inclusione adottati rappresenta certamente un limite importante. Inoltre 9 pazienti sono stati sottoposti ad interventi relativamente a basso rischio (posizionamento di stent endovascolari e amputazione di arti inferiori) rispetto ai classici interventi di chirurgia vascolare maggiore a cielo aperto e ad alto rischio. L'età avanzata (età media 74 anni) spiega peraltro l'alta incidenza di eventi cardiovascolari nel postoperatorio. Interessante anche rilevare l'alta incidenza riportata dagli autori di bradicardia ed ipotensione intraoperatoria nel gruppo trattato con metoprololo.

Nel 2004 in 9 ospedali danesi fu effettuato uno studio prospettico randomizzato⁹ sull'impatto dell'uso del metoprololo sulla mortalità per qualunque causa, IMA, angina instabile, scompenso cardiaco di nuova insorgenza o in aggravamento durante la degenza in pazienti sottoposti a chirurgia maggiore non cardiaca (definita come ogni operazione di durata >1h!). Furono inclusi tutti i pazienti di età >39 anni e con diabete mellito insulino- e non insulino-dipendente, mentre furono esclusi pazienti in terapia con betabloccanti, scompenso cardiaco in classe NYHA IV, blocco atrioventricolare completo, e precedentemente inclusi in trial condotti dal Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity Group. Ai pazienti randomizzati nel gruppo trattato veniva somministrata una dose di 50 mg *per os* la sera prima dell'intervento. Se ben tollerata (FC >65 b/min e PA sistolica >100 mmHg), venivano somministrati 100 mg *per os* almeno 2 ore prima dell'induzione e poi 100 mg/die (5 mg e.v. ogni 6h) fino alla dimissione o almeno per 8 giorni nel postoperatorio. La durata media del follow-up fu di 18 mesi (range 6-30 mesi).

Su 1000 pazienti esaminati ne furono effettivamente randomizzati 921: 462 nel gruppo metoprololo e 459 nel gruppo placebo. Poi furono effettivamente inclusi 358 nel primo gruppo e 375 nel secondo per la mancanza del consenso del paziente o per la somministrazione di dosaggi non corretti di farmaco. La mortalità globale fu del 21% nel gruppo trattato (99/462) vs il 20% (93/459) nel gruppo placebo (p = 0.66), e l'analisi multivariata non mostrò un significativo effetto del metoprololo. Inoltre non ci furono differenze tra i due gruppi nelle cause di mortalità e morbilità cardiaca e non.

Lo studio, benché ampio, presenta una notevole eterogeneità nella popolazione di pazienti studiati, include pazienti con età media più bassa rispetto agli altri studi, ed ha un limite importante nel criterio adottato per definire una chirurgia maggiore, cioè la durata >1h, che non rispetta adeguatamente l'entità dello stress chirurgico.

A valle dei risultati degli studi POBBLE⁸ e DIPOM⁹, nel 2005 furono pubblicati sul *New England Journal of Medicine* i risultati dello studio condotto da Lindenauer et al.¹⁰ in 329 ospedali statunitensi con l'obiettivo di valutare la mortalità intraospedaliera in pazienti trattati con betabloccanti nel periodo perioperatorio.

Nel periodo compreso tra il 2000 ed il 2001 furono raccolti dati relativi a 663 635 pazienti di età mediana >62 anni, sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore non cardiaca. Il 70% di tutti gli interventi è costituito da interventi di chirurgia addominale ed ortopedica, il 30% degli interventi è stato considerato ad alto rischio e poco più della metà è stato effettuato in elezione.

I gruppi di pazienti sono stati classificati in base all'età, al sesso, al gruppo etnico di appartenenza, all'esistenza pregressa di patologie (ipertensione, diabete, insufficienza renale, iperlipidemia, ischemia, problemi cardiovascolari), alla precedente assunzione di altri farmaci tra cui betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, calcioantagonisti, antiaritmici e diuretici.

Con un adattamento dello score di classificazione del rischio di Lee, il *revised cardiac risk index* (RCRI), è stato possibile stratificare i pazienti in base al tipo di intervento cui venivano sottoposti. Sono stati esclusi i pazienti per i quali l'uso di betabloccanti era controindicato ed in caso di bradicardia, infarto, arresto cardiaco, ipotensione, broncopneumopatia cronica ostruttiva ed asma.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che un trattamento precoce con betabloccanti è associabile ad una riduzione del rischio di mortalità tra i pazienti con RCRI ≥ 3 , anche se un beneficio significativo è stato riscontrato anche tra i pazienti con RCRI di 2. Inoltre, anche in una sottoclasse del gruppo con RCRI 0, quella dei pazienti con storia di ipertensione, il rischio di morte intraospedaliera è risultato minore nel gruppo dei pazienti che assumevano betabloccanti.

In totale, dallo studio è risultato che 13 454 pazienti sono deceduti durante la fase di ospedalizzazione (2.0%): 2839 dei 122 338 pazienti sottoposti a tempestiva terapia con betabloccanti (2.3%) e 10 615 dei 541 297 pazienti che non assumevano betabloccanti o nei quali la terapia era stata somministrata in terza giornata (2.0%, $p < 0.001$). Gli autori concludono che, in mancanza di trial randomizzati su popolazioni più ampie, è necessario trattare i pazienti ad alto rischio con betabloccanti nell'intero periodo perioperatorio.

Come nello studio DIPOM, anche in questo lavoro sono presenti diversi limiti: la popolazione studiata è eterogenea per età e tipologia di intervento chirurgico cui è stata sottoposta, per il criterio utilizzato nella definizione di intervento di chirurgia maggiore non cardiaca (durata mediana di ricovero ≥ 2 giorni, secondo una classificazione elaborata basandosi su dati raccolti in letteratura), per il trattamento con betabloccanti non randomizzato (fu considerata profilattica la terapia betabloccante quando la prima somministrazione di betabloccanti avveniva nei primi 2 giorni di ospedalizzazione), per l'abilità di controllare le differenze limitata dall'elaborazione solo delle variabili

note (nonostante la creazione di un sistema statistico che consentiva di standardizzare le differenze tra i pazienti) e che può non aver tenuto conto di eventuali comorbidità. Infine, nello studio non sono presenti dati relativi al periodo precedente l'ospedalizzazione e quelli relativi alla mortalità postdimissione a 30 giorni e ad 1 anno.

Lo studio del 2006¹¹, condotto in 3 centri canadesi sugli effetti del metoprololo in 496 pazienti in classe ASA <3 sottoposti a chirurgia vascolare d'elezione, valutò il complesso di complicanze cardiache a 30 giorni (morte cardiaca, IMA non fatale, scompenso cardiaco, angina instabile, aritmie come fibrillazione atriale o tachicardia ventricolare), ed in presenza di più di una complicanza fu considerata la prima comparsa.

Lo studio prevedeva la randomizzazione a ricevere metoprololo a tre diversi dosaggi in base al peso (100 mg se >75 kg, 50 mg se tra 40-75 kg, 25 mg se <40 kg) o placebo, da 2h prima dell'intervento fino a 5 giorni nel postoperatorio o comunque fino alla dimissione, ed un follow-up a 30 giorni e a 6 mesi.

Dei 2847 pazienti valutati solo 762 furono considerati eleggibili, dei quali 496 effettivamente randomizzati a ricevere placebo ($n = 250$) o metoprololo ($n = 246$). Non vi fu alcuna differenza nelle complicanze riscontrate. Il 12% dei pazienti nel gruppo placebo e il 10.2% nel gruppo trattato hanno avuto almeno una o più complicanze ($p = 0.57$). Inoltre fu riscontrato un aumento significativo nell'incidenza di ipotensione (40.8% nel gruppo placebo vs 53.7% nel gruppo metoprololo, $p = 0.0069$), di ipotensione con necessità di trattamento (33.6% nel gruppo placebo vs 46.3% nel gruppo metoprololo, $p = 0.0045$), bradicardia (10.4% nel gruppo placebo vs 34.6% nel gruppo metoprololo, $p < 0.000005$), bradicardia con necessità di trattamento (7.6% nel gruppo placebo vs 21.5% nel gruppo metoprololo, $p = 0.00001$).

Nel 2008 venne pubblicato lo studio POISE⁵, il più ampio tra tutti quelli che sono stati condotti sull'uso dei betabloccanti, al quale hanno partecipato 190 centri in 23 paesi tra il 2002 e il 2007, con 8351 pazienti randomizzati in due gruppi: il gruppo al quale è stato somministrato il metoprololo 100 mg ($n = 4147$) ed il gruppo placebo ($n = 4177$) da 2 a 4h prima della chirurgia fino al trentesimo giorno postoperatorio.

I pazienti selezionati avevano un'età >45 anni, con una degenza prevista >24h, e con un'anamnesi positiva per una almeno delle seguenti patologie: patologia coronarica, vasculopatia periferica, ictus, ricovero per scompenso cardiaco nei 3 anni precedenti, o 3 di 7 fattori di rischio quali chirurgia toracica o addominale a cielo aperto, storia di scompenso cardiaco, di diabete mellito, attacco ischemico transitorio, creatininemia >1.75 $\mu\text{m/l}$, età >70 anni, chirurgia in urgenza o in emergenza; o pazienti sottoposti a chirurgia vascolare maggiore.

Ai pazienti veniva somministrato il farmaco in studio solo se avevano una FC >50 b/min e una PA >100 mmHg. Durante le prime 6h postoperatorie veniva somministrata la seconda dose solo se il paziente presentava stabilmente valori pressori >100 mmHg e FC >80 b/min, altrimenti veniva somministrata dopo la sesta ora. Dodici ore dopo la prima dose postoperatoria venivano somministrati 200 mg di metoprololo o placebo per 30 giorni; in presenza di bradicardia (FC <45 b/min) o ipotensione (PA <100 mmHg) lo studio veniva sospeso fino a normalizzazione dei parame-

tri riprendendo con metà dose (100 mg). In presenza di FC tra 45-49 b/min e PA >100 mmHg lo studio veniva sospeso per 12h. Nei pazienti in cui non era possibile la somministrazione orale i farmaci in studio venivano somministrati in infusione continua lenta (15 mg) finché non si potesse riprendere la terapia orale. Il parametro di efficacia primario valutato era il complesso di decessi di natura cardiovascolare, IMA e arresti cardiaci non fatali.

Nel gruppo metoprololo fu registrata una più bassa incidenza di eventi, 244 (5.8%) pazienti vs 290 (6.9%) nel gruppo placebo ($p = 0.0399$). Nel gruppo metoprololo fu osservata una più bassa incidenza di IMA, interventi di rivascolarizzazione cardiaca, fibrillazioni atriale di nuova insorgenza. Tuttavia fu registrata una più alta mortalità nel gruppo metoprololo vs il gruppo placebo [129 (3.1%) vs 97 (2.3%), $p = 0.0317$] e una maggiore incidenza di ictus [41 (1.0%) vs 19 (0.5%), $p = 0.0053$].

La numerosità dei pazienti studiati ed il numero dei centri che hanno partecipato al POISE rendono questo studio certamente quello più significativo negli ultimi anni. Nonostante l'influenza globale positiva del metoprololo sulla morbilità cardiaca, l'aumento della mortalità globale e nell'incidenza di ictus risultano piuttosto preoccupanti. Il metoprololo somministrato a 1000 pazienti ha un effetto protettivo relativamente all'insorgenza di IMA in 15 pazienti, ha un effetto protettivo nei confronti di fibrillazione atriale di nuova insorgenza in 5 pazienti, in 3 pazienti permette di evitare interventi di rivascolarizzazione miocardica, ma in 5 pazienti può essere implicato nella comparsa di ictus e in 8 di decesso entro i primi 30 giorni post-operatori. Inoltre potrebbero verificarsi circa 100 casi di bradicardia significativa e/o ipotensione, come già riportato in studi precedenti.

La spiegazione della più alta incidenza di ictus potrebbe essere proprio l'ipotensione da associare ad un aumento di complicanze di natura trombotica tipiche del post-operatorio.

Rispetto a queste problematiche vi sono tuttavia due aspetti da sottolineare, che possono avere avuto un ruolo chiave nell'influenzare i risultati negativi del POISE. Innanzitutto il dosaggio di metoprololo somministrato è alto, non è titolato sul peso del paziente, ed ammonta al 50% della dose massima già il primo giorno della somministrazione. Inoltre una titolazione accorta dell'effetto sulla FC, iniziando la somministrazione magari più precocemente, avrebbe permesso di verificare la tollerabilità emodinamica del farmaco e quindi la necessità di un'eventuale riduzione del dosaggio. Va poi considerato anche quanto suggerito anche nelle recenti raccomandazioni ACC/AHA, cioè che l'impiego di molecole ad emivita non lunga può avere un ruolo rilevante nel consentire un controllo degli effetti del farmaco nel corso di un'attenta titolazione.

Le linee guida

Le recenti raccomandazioni dell'ACC/AHA² identificano con chiarezza le classi ed i livelli di evidenza per la terapia betabloccante nel perioperatorio di pazienti candidati a chirurgia non cardiaca. Tali raccomandazioni, peraltro in linea con quelle pubblicate pochi mesi fa dall'ESC, hanno tenuto conto dei risultati dello studio POISE sia in termini di cautela rispetto agli effetti negativi, sia in termini di suggerimen-

ti su come condurre la terapia per evitare quanto accaduto nel POISE con un utilizzo criticabile del metoprololo.

Le raccomandazioni dell'ACC/AHA definiscono con chiarezza un aspetto molto importante nella pratica clinica: è *necessario non sospendere mai la terapia betabloccante in occasione di un intervento chirurgico*. Questa è una classe I di raccomandazione, livello di evidenza C, cui tutti i clinici coinvolti nella gestione perioperatoria del paziente devono attenersi. Questa raccomandazione è sostanzialmente invariata rispetto alle precedenti raccomandazioni del 2007.

Nei pazienti candidati a chirurgia vascolare che abbiano coronaropatia nota, o riconosciuta con test preoperatori, il betabloccante è probabilmente raccomandato e deve essere utilizzato titolando in base alla FC e alla PA (classe IIa, livello di evidenza B).

Nei pazienti candidati a chirurgia vascolare in cui la valutazione preoperatoria evidenzia la presenza di uno o più fattori di rischio (diabete, storia di scompenso cardiaco, malattia renale), l'uso del betabloccante titolato sulla FC e sulla PA è ragionevole (classe IIa, livello di evidenza C).

Nei pazienti candidati a chirurgia a rischio intermedio in cui la valutazione preoperatoria evidenzia la presenza di coronaropatia o di uno o più fattori di rischio, l'uso del betabloccante titolato sulla FC e sulla PA è ragionevole (classe IIa, livello di evidenza B).

Nei pazienti candidati a chirurgia a rischio intermedio o a chirurgia vascolare, in cui la valutazione preoperatoria evidenzia la presenza di un fattore di rischio in assenza di coronaropatia, l'utilità del betabloccante è incerta (classe IIb, livello di evidenza C).

Nei pazienti candidati a chirurgia vascolare che non presentano fattori di rischio e non assumono betabloccanti, l'utilità del betabloccante è incerta (classe IIb, livello di evidenza B).

Nei pazienti candidati a chirurgia a basso rischio o a procedure percutanee o endovascolari l'utilità del betabloccante è incerta.

I betabloccanti non devono essere somministrati a pazienti candidati a chirurgia che presentino controindicazioni al loro uso (classe III, livello di evidenza C).

Un aspetto di impatto sulla pratica clinica emerge dalle recenti raccomandazioni: queste suggeriscono di iniziare la somministrazione del betabloccante con anticipo rispetto alla procedura chirurgica, in modo da poter titolare l'effetto del farmaco sulla FC in modo mirato, evitando effetti indesiderati come la bradicardia spinta e l'ipotensione arteriosa. In particolare, alla luce degli effetti negativi verificatisi nello studio POISE con l'impiego di alte dosi di farmaco a lunga emivita, si raccomanda di individualizzare la somministrazione del betabloccante il più possibile, e di ricorrere a farmaci a emivita non lunga al fine di non incorrere in prolungati effetti indesiderati.

Conclusioni finali

I pazienti in trattamento con betabloccanti devono poter avere garantita la continuazione del trattamento nella fase perioperatoria. Ciò richiede al clinico uno sforzo volto a ricercare in ogni paziente le modalità che consentono, in accordo con il decorso perioperatorio, di non interrompere i benefici effetti della terapia recettoriale. In questo ha un

ruolo rilevante la scelta del farmaco e della via di somministrazione che deve essere rispondente alla tipologia di intervento e di paziente. Pertanto in ogni procedura chirurgica che richieda il digiuno, la terapia betabloccante deve essere garantita con somministrazione endovenosa, e la scelta del farmaco deve tenere conto del profilo emodinamico del paziente e della situazione logistica in cui questo venga gestito (area intensiva, postintensiva, monitorata, ecc.).

I pazienti ad alto rischio ed a rischio intermedio per ischemia miocardica candidati a chirurgia non cardiaca sono le categorie più frequentemente incontrate nella gestione perioperatoria. Questi richiedono una grande attenzione nella valutazione e nella gestione perioperatoria, poiché sono le classi di pazienti in cui la presenza di fattori di rischio, oppure il riscontro di ischemia miocardica inducibile, portano a decidere di iniziare una terapia betabloccante volta a prevenire le complicanze cardiache perioperatorie. In questi pazienti la necessità della terapia trova il suo razionale nelle considerazioni fisiopatologiche esposte all'inizio, e richiede al clinico di inserire il betabloccante in una strategia complessiva di gestione attenta a controllare le variabili perioperatorie che possono determinare l'insorgenza di ischemia miocardica.

La scelta di iniziare la terapia nel perioperatorio deve tenere conto, oltre che delle ragioni *trigger* (fattori di rischio), anche di elementi di gestione del trattamento che vanno dall'inizio della terapia il più precocemente possibile rispetto all'intervento, se possibile almeno 1 settimana prima per avere la possibilità di valutare la risposta e di aggiustare le dosi in condizioni di tranquillità, e non nel mezzo di una tempesta fisiopatologica come è il perioperatorio di una chirurgia maggiore, alla scelta della via di somministrazione, alla scelta della molecola quando sia necessario ricorrere alla via endovenosa, laddove una maggiore titolabilità è garanzia di maggiore sicurezza. In questo senso il suggerimento che viene dalle raccomandazioni americane di utilizzare farmaci ad emivita non lunga può avere un impatto nella decisione di utilizzare farmaci a metabolismo e farmacocinetica di maggiore controllo e prevedibilità in condizioni spesso caratterizzate da *shift* di liquidi, riduzione delle funzioni escrettrici, alterazioni circolatorie, attivazione delle vie dell'infiammazione.

In conclusione, la terapia betabloccante come terapia di prevenzione nel paziente a rischio candidato a chirurgia non cardiaca si pone come affascinante tema nella medicina perioperatoria degli ultimi anni e alla luce dei risultati degli studi più recenti propone un ragionamento basato su aspetti di forte rilevanza fisiopatologica, i cui effetti bene-

fici richiedono di essere investigati in modo approfondito in ricerche multicentriche e randomizzate che facciano tesoro degli errori emersi in trial pur ampi e ben condotti. In questo scenario di studio applicato alla clinica l'interazione tra le figure specialistiche che collaborano alla gestione perioperatoria del paziente, cardiologo, chirurgo ed anestesista rianimatore, rappresenta un valore aggiunto da cui il paziente a rischio può trarre il massimo beneficio.

Bibliografia

1. Mangano DT, Layug EL, 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.
2. 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 (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2007; 116: e418-e499.
3. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, 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.
4. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Pre-operative 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.
5. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al, for the 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.
6. Landesberg G, Beattie WS, Mosseri M, Jaffe AS, Alpert JS. Perioperative myocardial infarction. *Circulation* 2009; 119: 2936-44.
7. 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.
8. Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR, for the POBBLE Trial Investigators. 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.
9. Juul AB, Wetterslev J, Kofoed-Enevoldsen A, Callesen T, Jensen G, Gluud C, for the Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity Group. The Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity (DIPOM) trial: rationale and design of a multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial of metoprolol for patients with diabetes mellitus who are undergoing major noncardiac surgery. *Am Heart J* 2004; 147: 677-83.
10. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 349-61.
11. 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.

Messaggi chiave

Continuare il betablocco nella fase perioperatoria in pazienti in trattamento cronico: evitare sempre pericolosi vuoti terapeutici ed interruzioni acute.

Ricorrere a farmaci endovenosi nel perioperatorio di pazienti ad alto rischio: preferire molecole a farmacocinetica favorevole alla titolazione e di facile gestione.

Titolare sempre la somministrazione del farmaco al raggiungimento della frequenza cardiaca tra 60 e 80 b/min, evitando ipotensioni e bradicardie.