

ACC/AHA 2006 年非心脏手术围手术期心血管评估指南更新: 关于围手术期 β -受体阻滞剂使用的专题更新——美国心脏病 学会/美国心脏协会医疗指南工作组报告(非心脏手术围手术期 心血管评估 2002 指南更新编写委员会)

Lee A. Fleisher, MD, FACC, Joshua A. Beckman, MD, FACC*,
Kenneth A. Brown, MD, FACC, FAHA[†], Hugh Calkins, MD, FACC, FAHA[‡],
Elliott L. Chaikof, MD, PhD, Kirsten E. Fleischmann, MD, MPH, FACC, William K.
Freeman, MD, FAC[§], James B. Froehlich, MD, MPH, FACC, Edward K. Kasper, MD, FACC,
Judy R. Kersten, MD, FACC[¶], Barbara Riegel, DNSc, RN, FAHA, John F. Robb, MD, FACC*

* Society for Vascular Medicine and Biology Official Representative; [†] American Society of Nuclear
Cardiology Official Representative; [‡] Heart Rhythm Society Official Representative; [§] Society for Vascular
Surgery Official Representative; [¶] American Society of Echocardiography Official Representative;

[†] Society of Cardiovascular Anesthesiologists Official Representative;

* Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Official Representative

摘要 美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)医疗指南工作组尽力避免因编写委员会成员与企业的关系或个人利益而导致的任何实际的、可能的,或者是已发现的利益冲突。编写委员会的所有成员以及本文件的同行评议人必须对可能被视为是实际上或是潜在的利益冲突进行声明。工作组对以上声明进行审查。在每次会议上,这些声明必须口头汇报给编写委员会的每位成员;当发生变动时,编写委员会对声明进行更新并再次核查。编写委员会成员和企业的关系见附表1,同行评议人与企业的关系见附表2。

本指南旨在确定在大多数情形下满足大部分患者需求的方案。指南反映了对当前可获得的科学文献进行系统分析后专家们达成的共识,其目的在于提高医疗质量。如果将指南用于管理/投资决策,其终极目标应是医疗质量得到提高并服务于患者。关于具体患者的医疗问题,必须由医疗人员和患者根据具体情况共同做出最终决定。

Sidney C. Smith, Jr., MD, FACC, FAHA

ACC/AHA 医疗指南工作组主席

Elliot M. Antman, MD, FACC, FAHA

ACC/AHA 医疗指南工作组前任主席

Abstract The American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Task Force on Practice Guidelines makes every effort to avoid any actual, potential, or perceived conflict of interest that might arise as a result of an industry relationship or personal interest of the writing committee. Specifically, all members of the writing committee, as well as peer reviewers of the document, were asked to provide disclosure statements of all such relationships that might be perceived as real or potential conflicts of interest. These statements are reviewed by the parent task force, reported orally to all members of the writing committee at each meeting, and updated and reviewed by the writing committee as changes occur. Please see Appendix 1 for author relationships with industry and Appendix 2 for peer reviewer relationships with industry.

These guidelines attempt to define practices that meet the needs of most patients in most circumstances. These guideline recommendations reflect a consensus of expert opinion after a thorough review of the available, current scientific evidence and are intended to improve patient care. If these guidelines are used as the basis for regulatory/payer decisions, the ultimate goal is quality of care and serving the patient's best interests. The ultimate judgment regarding care of a particular patient

must be made by the healthcare provider and patient in light of all the circumstances presented by that patient.

Sidney C. Smith, Jr., MD, FACC, FAHA

Chair, ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines

Elliot M. Antman, MD, FACC, FAHA

Immediate Past-Chair, ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines

(*Anesth Analg* 2007; 104: 15–26)

引言

一、本更新的目的

自从 2002 年出版了关于非心脏手术围手术期心血管评估的指南后,非心脏手术围手术期应用 β -受体阻滞剂的问题显得愈加重要。特别需要指出的是,医师业务促进协会(the Physicians Consortium for Performance Improvement)和外科医疗改进专案组(the Surgical Care Improvement Project)均认为围手术期使用 β -受体阻滞剂是一种能够提高医疗质量的措施。由于该措施对于医疗公报活动及医疗质量奖金计划均有重要意义,同时最近有一系列相关文献发表,因此对 β -受体阻滞剂使用的建议进行更新就显得十分必要。因此,我们及时对围手术期应用 β -受体阻滞剂的文献进行了综述,以便制订出临床指南供以上全国性医疗质量项目使用。一般情况下,美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA) I 类和 III 类治疗适应证确定了对治疗及操作进行质量评估的范围。然而,并不是所有 I 类和 III 类推荐方案都能用来进行质量评估^[1]。另外,不应根据 II a 和 II b 类推荐方案进行孤立的质量评估。

请注意,非心脏手术围手术期心血管评估的 2002 指南正在进行更新,代表了 ACC/AHA 的最新意见(不包括围手术期应用 β -受体阻滞剂部分的文字和图表)。本专题更新修改了 2002 指南中 β -受体阻滞剂部分,应视为 ACC/AHA 的最新意见,直到完整版指南的更新发表为止。请注意,表 2(围手术期心血管风险增加的临床预测因素)目前正在审议,可能会在完整版指南的更新中进一步修改。

二、委员会的构成和文献检索

为编写非心脏手术围手术期心血管评估的 2002 指南更新:关于围手术期 β -受体阻滞剂使用的专题,本委员会检索了自 2002 指南出版后有关围手术期心脏评估的相关文献。在 PubMed/MEDLINE 中检索文献,检索语种限于英语,时间从 2002 年至 2006 年,

研究对象为人类。另外,在 MEDLINE 中进行相关文献检索,以获得更多的文献。委员会成员还提供了正式检索范围以外适合的文獻。

检索结果: β -受体阻滞剂治疗部分专题更新委员会确认并审核了 23 篇公开发表的文献和 1 篇摘要。应用 ACC/AHA 医疗指南工作组制定的循证方法,委员会更新了指南内容和推荐方案。

措施和治疗的推荐方案分类如下:

I 类:有证据证明和(或)存在共识认为所用的措施或治疗对患者有效、有用、有益。

II 类:所用措施或治疗的效应,存在相互矛盾的证据和(或)存在意见分歧。

II a 类:证据或意见倾向于有用/有效。

II b 类:证据或意见尚难确定有用或有效。

III 类:有证据证明或存在共识认为所用措施或治疗对患者无用/无效,有时可能有害。

另外,支持推荐方案的证据分级如下:

A 级证据:资料来自多项随机临床试验。

B 级证据:资料来自单个随机试验或非随机试验。

C 级证据:资料来自专家共识、个案分析或治疗常规。

证据级别为 B、C 级的推荐方案并不表明其推荐力度较低。在指南中所阐述的许多重要的临床问题并没有相关的临床试验,虽然没有随机试验的支持,但可能在临床上对该种特定检查或治疗的有效性已经达成了明确的共识。图 1 总结了推荐方案的分类和证据的级别,同时解释了分级系统如何评估治疗效果和治疗效果的不确定性。

委员会既包括知名的心脏病学家,也包括一些特殊学科如麻醉学、心血管外科学、心脏超声学、电生理学、心脏介入学、血管内科学、血管外科学的专家。这些专家来自于美国的教学医院和私立医疗机构。以下组织在委员会中指定了官方代表,包括:血管生物医学学会、美国心脏核医学学会、心脏心律学会、血管外科学会、美国心脏超声学会、心血管麻醉医师学会、心血管造影和介入学会。

“治疗效果”

“治疗效果的确定性评估”

	I 类 受益 > > > 风险 应该采取措施/给予治疗	II a 类 受益 > > 风险 需要针对该问题进行更多的研究 采取措施/给予治疗是合理的	II b 类 受益 ≥ 风险 需要进行目的较宽泛的研究；需要更多的数据 可以考虑采取措施/给予治疗	III 类 风险 ≥ 受益 无需进行更多试验 不应采取措施/给予治疗，因这些措施/治疗无益，甚至可能有害
A 级 进行了多重人群危险因素分层(3 ~ 5 种)分析* 对效果的质和量的评价一致	· 措施/治疗有用/有效 · 来自多项随机试验或荟萃分析的证据充分	· 倾向于认为措施/治疗有用/有效 · 来自多项随机试验或荟萃分析的证据有分歧	· 措施/治疗有用性/无效性证据不足 · 来自多项随机试验或荟萃分析的证据有很大争议	· 措施/治疗无用/无效，可能有害 · 来自多项随机试验或荟萃分析的证据充分
B 级 人群危险因素分层分析有限(2 ~ 3 种)*	· 措施/治疗有用/有效 · 仅有单个随机试验或非随机试验的证据	· 倾向于认为措施/治疗有用/有效 · 单个随机试验或非随机试验的证据有分歧	· 措施/治疗有用性/无效性证据不足 · 单个随机试验或非随机试验的证据有很大分歧	· 措施/治疗无用/无效，可能有害 · 仅有单个随机试验或非随机试验的证据
C 级 人群危险因素分层分析非常有限(1 ~ 2 种)*	· 措施/治疗有用/有效 · 仅仅是专家建议、个案分析或治疗常规	· 倾向于认为措施/治疗有用/有效 · 仅仅是专家建议、个案分析或治疗常规，且存在分歧	· 措施/治疗有用性/无效性证据不足 · 仅仅是专家建议、个案分析或治疗常规，且存在分歧	· 措施/治疗无用/无效，可能有害 · 仅仅是专家建议、个案分析或治疗标准
编写方案中的推荐用语†	应该用 推荐用 有指征 有用/有效/有益的	合理的 会有用/有效/有益的 可能推荐使用或有指征	也许考虑使用 也许是合理的 不知道/不清楚/不明确或不了解是否有用/有效性	不建议采用 无指征 不应该用 无用/无效/无益，可能有害

* 有关有效性的临床试验或登记研究包含不同的亚人群，例如性别、年龄、糖尿病史、心肌梗死病史、心衰病史、服用阿司匹林药物史等。证据级别为 B、C 级的推荐方案并不表明其推荐力度较低。在指南中所阐述的许多重要临床问题并没有相关的临床试验，虽然没有随机试验的支持，但可能在临床上对该种特定检查或治疗的有效性已经达成了明确的共识

† 在 2003 年，ACC/AHA 医疗指南工作组制定了一个指南规范用语表。指南中所有建议均采用完整句子书写，表达完整的意思，这样即使某条建议脱离了指南的全文(包括建议的标题)仍能够传达建议的完整意图。这样做，希望能够增强读者对指南的理解，允许其对个别推荐方案提出疑问

图 1. 推荐方案的分类和证据级别

该指南经以下专家审阅：两位 ACC 指定的专家，两位 AHA 指定的专家，一位 ACC/AHA 医疗指南工作组的专家，其他的专家来自于血管生物医学学会、美国心脏核医学学会、心脏心律学会、血管外科学会、美国心脏超声学会、心血管麻醉医师学会、心血管造影和介入学会。制定指南的 20 位专家分别来自于美国心脏病基金会(American College of Cardiology Foundation, ACCF) 心脏介入委员会、ACCF 外周血管性疾病委员会、ACCF 临床心血管影像委员会、ACCF 心脏彩超委员会、ACCF 临床电生

理委员会、AHA 理事会—围手术期心肺及重症监护主任委员会、AHA 理事会—心血管外科及麻醉科主任委员会、AHA 理事会—临床心脏病学、心电图学及心律失常委员会。

围手术期的药物治疗

一、围手术期 β-受体阻滞剂的应用

β-受体阻滞剂围手术期使用的推荐方案见表 1。

I 类

表 1 依据已发表的随机临床试验制定的 β -受体阻滞剂推荐方案

	低心脏风险患者	中心心脏风险患者	CHD 或高心脏风险患者 ^a
血管手术	II b 类 证据分级: C 级	II b 类 证据分级: C 级	I ^b 类 证据分级: B 级 II a ^c 类 证据分级: B 级
高/中风险手术	^d —	II b 类 证据分级: C 级	II a 类 证据分级: B 级
低风险手术	^d —	^d —	^d —

注: CHD 为冠心病, 见正文的进一步讨论

^a 手术前检查发现有心肌缺血的患者

^b 适用于手术前检查发现有冠状动脉缺血的患者

^c 适用于冠心病患者

^d 资料不足

1. 正在应用 β -受体阻滞剂治疗心绞痛、症状性心律失常、高血压或其他 ACC/AHA 指南中 I 类适应证的患者在接受外科手术时应继续使用 β -受体阻滞剂(证据分级: C 级)。

2. 手术前检查发现有心肌缺血的高心脏风险患者在接受血管外科手术时应该给予 β -受体阻滞剂(证据分级: B 级)。

II a 类

1. 手术前发现有冠心病的患者在接受血管外科手术时可推荐使用 β -受体阻滞剂(证据分级: B 级)。

2. 手术前评估有多重临床风险因素的高心脏风险患者在接受血管外科手术时可推荐使用 β -受体阻滞剂, 见表 2(证据分级: B 级)。

3. 手术前评估有冠心病或存在多重风险因素的高心脏风险患者在进行本指南中界定的中/高风险操作时可推荐使用 β -受体阻滞剂(证据分级: B 级)。

II b 类

1. 手术前评估发现仅存在一种风险因素的中度心脏风险的患者进行指南中界定的中/高风险操作(包括血管外科手术)时, 可以考虑使用 β -受体阻滞剂(证据分级: C 级)。

2. 指南中界定的低风险患者(目前未接受 β -受体阻滞剂治疗)在行血管外科手术时可以考虑使用 β -受体阻滞剂(证据分级: C 级)。

III 类

绝对禁忌使用 β -受体阻滞剂的患者手术时不应给予 β -受体阻滞剂(证据分级: C 级)。

表 2 围手术期心血管风险因素(心肌梗死、心力衰竭、死亡)增加的临床预测指标

高危因素

不稳定性冠状动脉综合征

伴有临床缺血症状或无创性检查发现有明显缺血证据的急性或近期 MI^a

不稳定性或严重心绞痛^b(加拿大分级: III 级或 IV 级)^c

失代偿性心力衰竭

严重心律失常

高度房室传导阻滞

存在基础心脏病并伴有症状性室性心律失常

室上性心律失常且心室率尚未得到控制

严重的瓣膜疾病

中危因素

轻度心绞痛(加拿大分级: I 级或 II 级)

MI 病史或病理性 Q 波

代偿性心力衰竭或有心脏病史

糖尿病(尤其是胰岛素依赖者)

肾功能不全

低危因素

高龄

ECG 异常(左室肥大、左束支传导阻滞、ST-T 异常)

非窦性心律(如房颤)

运动耐量减低(如不能提物上一层楼)

卒中史

未经控制的高血压

注: ECG 为心电图; MI 为心肌梗死

^a 美国心脏病学会定义“近期 MI”是指大于 7 天小于或等于 1 个月(30 天)的心肌梗死; 急性心肌梗死是指 7 天以内的心肌梗死

^b 包括患者久坐也发生的“稳定性”心绞痛

^c Campeau 等^[2]

二、文献总结

关于手术前如何使用药物预防非心脏手术围手术期心血管并发症,若干荟萃分析得到了一些相互矛盾的结论,但仍很少有随机试验对其进行研究。该领域中已有的研究多集中于 β -受体阻滞剂的应用;但是,这些可用的文献仍有许多不足之处。几乎没有研究对围手术期使用不同 β -受体阻滞剂进行比较,或者对围手术期使用不同剂量的 β -受体阻滞剂进行比较,很少有研究探讨药物滴定方案(如根据靶心率等),也没有试验研究提及围手术期使用 β -受体阻滞剂的方案。缺乏确定适用人群、合理剂量及给药途径的相关研究。另外,没有说明围手术期使用 β -受体阻滞剂时,如何服用、何时服用、服用多久以及由谁负责实施等。需要进行随机对照试验来观察低危患者使用 β -受体阻滞剂时是否存在危害^[3]。此外,目前还没有围手术期应使用何种 β -受体阻滞剂的相关文献。一些观察数据提示,围手术期服用不同的 β -受体阻滞剂,死亡或心肌梗死的发生率有所不同^[4]。总而言之,尚不明确如何采用药物手段对非心脏手术围手术期心血管意外的发生进行最理想的预防。

围手术期使用 β -受体阻滞剂文献的不足之处如下。

- 多数试验样本量过小。
- 几乎没有关于药物预防围手术期严重心脏不良事件的随机试验。
- 几乎没有随机试验研究探讨药物滴定方案(如根据靶心率等)。
- 几乎没有随机试验研究探讨围手术期使用 β -受体阻滞剂的作用。
- 缺乏中、低危人群使用 β -受体阻滞剂作用的相关研究。
- 缺乏如何选择 β -受体阻滞剂类型的相关研究。
- 没有研究阐明围手术期如何服用、何时服用,以及由谁来实施及监测 β -受体阻滞剂的使用。

虽然 β -受体阻滞剂的相关随机对照试验大多是小样本的,但这些文献,特别是综合汇总后仍然提示,非心脏手术患者,尤其是高危患者围手术期使用 β -受体阻滞剂是有益的。最近的研究指出,对于高危患者, β -受体阻滞剂降低围手术期心肌缺血的发生,可能降低围手术期发生心肌梗死和死亡的风险。检索到的文献提示(但还没有得到最后的定论),

择期手术的患者手术前数天或数周应尽可能给予 β -受体阻滞剂,采用药物滴定疗法,使静息心率维持在 50~60 次/分,以确保患者的确获得了 β -受体阻滞的益处,并且手术中及手术后应该继续给予 β -受体阻滞剂,使心率维持在 80 次/分以下^[5]。一些前瞻性的随机研究正在进行,也有一些即将取得成果,希望这些研究结果能够阐明围手术期 β -受体阻滞剂应用的问题。ACC/AHA 医疗指南工作组指出,尚未发表的文献是不能用来制订推荐使用的指南的。

以下的两个随机试验研究,探讨了围手术期使用 β -受体阻滞剂对发生心血管并发症的影响。Poldermans 等^[5]对拟行血管外科手术且具有围手术期心血管并发症高度风险的患者进行了研究,探讨了比索洛尔对这类患者的作用。有心脏疾病危险因素的患者共 846 例,其中 173 例进行多巴酚丁胺负荷实验(dobutamine stress echocardiogram, DSE)时,超声心动图发现新的局部室壁运动异常(regional wall motion abnormalities, RWMA)。上述患者中,共有 61 例进行多巴酚丁胺负荷实验时,超声心动图发现大面积(有 5 个或 5 个以上区域)室壁运动异常,或者已经在服用 β -受体阻滞剂,因而被剔除出研究。余下 112 例高危患者随机分为标准治疗组和比索洛尔治疗组。比索洛尔组至少手术前 7 天开始服用 β -受体阻滞剂,药物滴定疗法调整药物剂量,使得手术前心率维持在 60 次/分以下,手术中和手术后心率维持在 80 次/分以下。与安慰剂对照组比较,服用比索洛尔的患者心源性死亡率及非致命性心肌梗死发生率分别为 3.4% 和 0%,而安慰剂组心源性死亡率为 17% ($P=0.02$),非致命性心肌梗死发生率为 17% ($P\leq 0.001$),明显高于服用比索洛尔组患者。但是,由于该研究不是盲法设计,入选试验对象只是心血管并发症高危人群,因此,该实验结果不能用于所有行非心脏手术的患者。

Boersma 等^[6]随后对入选上述比索洛尔随机试验的 1 351 例患者进行了回顾性分析。围手术期发生心源性死亡或非致命性心肌梗死的患者有 45 例。83% 的患者临床危险因素少于 3 个,在这组患者中,服用 β -受体阻滞剂的患者发生心血管并发症的风险(0.8%, 2/263)明显低于未服用 β -受体阻滞剂的患者(2.3%, 20/855)。17% 的患者临床危险因素为 3 个或 3 个以上,在这组患者中,DSE 实验时发现 4 个或少于 4 个区域新的室壁运动异常者,服用 β -受

体阻滞剂患者心血管并发症的发病率(2.3%, 2/86)明显低于未服用 β -受体阻滞剂患者(9.9%, 12/121)。然而, 行 DSE 实验, 发现大面积缺血(5 个或更多区域)者, β -受体阻滞剂对心血管并发症的发生率无影响(11 例服用 β -受体阻滞剂的患者中有 4 例发生心血管并发症; 15 例未服用 β -受体阻滞剂的患者中, 有 5 例发生心血管并发症)。因此, 服用 β -受体阻滞剂对大面积心肌缺血患者无效, 而对非大面积心肌缺血患者有预防发生心血管并发症的作用。但是, 要从关于比索洛尔及其治疗方案的观察中得出一个普遍性的类效应结论还需慎重。

围手术期心肌缺血的多中心研究小组报道^[7,8], 200 例行普通外科手术的患者, 随机分为静注联合口服阿替洛尔组和安慰剂组, 两组患者均在手术前 7 天开始服用药物。尽管该研究未发现两组患者围手术期心肌梗死发生率及死亡率有差异, 但是行 Holter 检查时发现, 服用阿替洛尔的患者, 发生心肌缺血的次数明显少于服用安慰剂的患者(24% vs 39%; $P=0.03$)。对该研究进行了随访, 在接下来的 6 个月里, 服用阿替洛尔的患者与服用安慰剂的患者比较, 死亡率明显下降(1% vs 10%; $P<0.001$)。该研究没有阐述为什么短期服用 β -受体阻滞剂能够产生如此长远的效应, 而且该研究没有限制手术前及手术后非 β -受体阻滞剂药物的使用, 患者手术前血管紧张素转换酶抑制剂和 β -受体阻滞剂的使用均有明显差异。

还有一些试验研究探讨了围手术期 β -受体阻滞剂的应用, 但是有的研究样本量小, 有的研究试验设计不是随机的。Stone 等^[9]随机研究了一组接受手术的轻度高血压患者, 实施的手术多为(58%) 心血管手术。将患者随机分为 β -受体阻滞剂组和标准治疗组, 两组患者均于手术前 2 小时口服药物。对照组 ST 段下降的发生率为 28%, 而试验组为 2%, 前者明显高于后者(由手术中监护显示)。在另一个非随机的研究中, Pasternack 等^[10]观察了一组行腹主动脉瘤修补手术的患者。该组患者在手术开始前口服美托洛尔, 手术后静脉滴注美托洛尔。这组患者只有 3% 发生了心肌梗死, 对照组的患者有 18% 发生了心肌梗死。Pasternack 等^[11]随后报道了行外周血管手术的患者, 手术前口服美托洛尔, 手术中发生心肌缺

血的面积明显低于手术前未服用美托洛尔的患者。Yeager 等^[12]报道了血管手术围手术期心肌梗死的病例对照分析, 比较了血管手术期间 53 例研究病例与 106 例对照病例的心肌梗死发生率。该研究发现, 服用 β -受体阻滞剂与降低心肌梗死发生的可能性之间有较强的相关性(比值比为 0.43; $P=0.01$)。Raby 等^[13]探讨了 26 例手术前证实存在心肌缺血行血管手术的患者。患者随机分为艾司洛尔组与标准治疗组, 根据诊断记录, 静脉滴注艾司洛尔减慢心率的患者, 与标准治疗组比较, 心肌缺血次数小于后者(33% vs 73%; $P=0.055$)。Zaugg 等^[14]研究了老年非心脏手术患者, 患者随机分为手术前及手术后阿替洛尔控制心率组、手术中阿替洛尔控制心率组及不服用阿替洛尔组。各组手术中均未发现心肌缺血、心肌梗死引起的心电图改变及死亡病例。未服用 β -受体阻滞剂的患者, 有 3 例(共 19 例)出现围手术期心肌梗死(心肌肌钙蛋白 I 显著升高), 而两组服用阿替洛尔的 40 例患者中, 没有一例患者出现围手术期心肌梗死。Brady 等^[15]研究了择期行血管手术的患者, 随机分为美托洛尔组和安慰剂组。两组患者均从入院后开始服用药物, 直到手术后 7 天。美托洛尔组患者, 每日服用美托洛尔两次, 每次 50 mg。该研究未发现心血管并发症(心肌梗死、不稳定心绞痛、室性心动过速和卒中)发生率存在组间差异。该试验可能由于样本量小($n=103$), 还不能够发现研究结果的差异, 特别是死亡或心肌梗死发生率的差异。另外, 试验设计可能是影响结果的另一个因素: 随机接受美托洛尔治疗的患者, 手术前一日才开始服用美托洛尔, 因此在围手术期早期, β -受体阻滞剂可能还没有充分发挥作用。

在一个大样本队列研究和几个荟萃分析中已经就围手术期 β -受体阻滞剂的应用进行了综述。2002 年, Auerbach 和 Goldman^[16]就这一主题发表了一篇综述。通过 MEDLINE, 他们仅检索到 5 篇相关的研究文献(均包含于表 3 中)。在这些研究基础上, 他们计算出了 β -受体阻滞剂的需治人数(number needed to treat, NNT): 在改善心肌缺血的治疗方面, 其需治数为 2.5~6.7; 在降低心源性死亡率或总死亡率方面的需治数为 3.2~8.3。他们据此推断, β -受体阻滞剂对改善心源性死亡率是有益的。

表 3 围手术期预防性应用 β -受体阻滞剂与心血管并发症的发生率

参考文献	手术方式	样本量	对照组	药物
Stone, 1988 ^[9]	轻度高血压患者 非心血管手术	128	安慰剂	手术前口服拉贝洛尔、阿替洛尔、olprenolol
Poldermans, 1999 ^[5]	血管手术	112	非盲法	比索洛尔, 5~10 mg, PO
Raby, 1999 ^[13]	血管手术	26	安慰剂	艾司洛尔 IV
Wallace, 1998 ^[8]	非心血管手术	200	安慰剂	阿替洛尔, 10~20 mg, IV, 50~100 mg, PO
Zaugg, 1999 ^[14]	非心血管手术	63 (分析了 59 例)	围手术期未服用 β -受体阻滞剂	阿替洛尔, 药物滴定疗法控制手术前、手术后及手术中心率
Urban, 2000 ^[25]	非心血管手术	107	安慰剂	手术日艾司洛尔, IV, 接下来的 48 小时, 美托洛尔, PO, BID, 剂量从 25 mg 开始, 逐渐增量, 直至心率控制在 80 次/分以下
Brady, 2005 ^[15]	血管手术	103	安慰剂	手术前美托洛尔, 50 mg, PO, BID, 直至手术后 7 天

注: BID 为每日两次; HR 为心率; IV 为静脉滴注; MI 为心肌梗死; PO 为口服

^a 心肌缺血

^b 治疗组与对照组比较, $P < 0.05$

表 3(续)

缺血 ^a		心肌梗死		死亡	
对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组
11/39(28%)	2/89 ^b (2%)	0/39(0)	0/89(0)		
		9/53(17%)	0/59 ^b (0)	9/53(17%)	2/59 ^b (3%)
8/11(73%)	5/15 ^b (33%)				
39/101(39%)	24/99 ^b (24%)			10/101(10%) ^(第6个月)	1/99 ^b (1%)
0/20(0%)	0/43(0%)	3/19(16%)	0/40(0%)		
8/55(15%)	3/52(6%)	3/55(5%)	1/52(2%)		
4/44(9%)	5/53(9%)	5/44(11%)	3/53(6%)	1/44(2%)	3/53(6%)

Stevens 等^[18]对 11 项非心脏病手术围手术期应用 β -受体阻滞剂治疗的试验研究进行了系统综述。这些作者认为 β -受体阻滞剂能减少手术中及手术后心肌缺血事件,并能明显减少非致命性心肌梗死的发生。然而,如果忽略两项效果最为显著的研究,这些结果就变得无显著性意义了。同时,应用 β -受体阻滞剂能明显降低发生心源性死亡的风险。应该注意的是,该文作者纳入了某些其他荟萃分析并未收录的研究,包括那些未使用盲法的研究。可量化的结果仅局限于围手术期 30 天内。这些作者同时报

道了既往心肌梗死的发生率与 β -受体阻滞剂治疗后降低风险的幅度之间的直接关系:风险越高,获益越大。防止围手术期心肌缺血的需治数为 8,防止心肌梗死的需治数为 23,防止心源性死亡的需治数为 32。这些作者指出,尽管结果显示这些高风险患者似乎可全面获益,但 β -受体阻滞剂给药的目标人群仍然不明确。他们还强调, β -受体阻滞剂的给药方案在所报道的研究中有显著差异,同时单个大样本阳性结果试验可能会歪曲荟萃分析的结果。

与此相反,Devereaux 等^[19]发表了关于非心脏手

术患者应用 β -受体阻滞剂预防围手术期心脏并发症的文章。他们认为那些关于支持非心脏手术应用 β -受体阻滞剂的文献其价值不高,因为这些文献是建立在一些小的非盲法的且以特定患者为对象的研究基础之上的。2005 年 Devereaux 等^[20]就 22 项研究进行了综述,2 437 例非心脏手术患者随机分为 β -受体阻滞剂治疗组和对照组。POBBLE 研究并不在该综述之列^[14]。结果发现应用 β -受体阻滞剂在防止任一终点指标方面并无显著优势,但若将心源性死亡、非致命性心肌梗死及非致命性心跳骤停进行综合,则 β -受体阻滞剂表现出了统计学上的优势(相对风险 0.44, 95% CI 为 0.20 ~ 0.97, 99% CI 为 0.16 ~ 1.24)。作者认为这些数据并不充分,在下结论前有必要进行更大样本量的对照研究。这篇综述中囊括了多种研究、多种患者群体和多种 β -受体阻滞剂治疗方案。在这些研究中,许多仅在手术前或麻醉诱导期间用了一个或两个剂量的 β -受体阻滞剂,因此,这些研究中大多数数据要么与围手术期应用 β -受体阻滞剂以降低心脏风险的目的无关,要么集中在低风险人群中。另外,该综述纳入的最大宗研究来自 Miller 等^[21]的报道及来自 Yang 等^[22]试验的初步数据,这两项研究的人选对象数量几乎和其他所有研究的人选对象数量一样多,这种情况可能是不恰当的。在 Miller 等^[21]的研究中,应用单次静脉注射 β -受体阻滞剂是为了控制插管时的血压,而并非是以减少围手术期并发症为目的。其随访时间仅截止至患者离开恢复室。而 Yang 等^[22]的报道尚未发表,还未受到同行专业人士的评议,这篇综述中所涉及到研究的随访期也相去甚远。

McGory 等^[23]对有关围手术期 β -受体阻滞剂的 6 个随机试验做了荟萃分析,结论是该疗法与围手术期心肌缺血(33% ~ 15%)、心肌梗死、心源性死亡和远期心源性死亡(12% ~ 2%)显著减少相关。这些作者综合了多项研究的数据以计算某几种结局的比值比和可信区间。 β -受体阻滞剂对围手术期总体死亡率的比值比为 0.52(95% CI 为 0.20 ~ 1.35),围手术期心源性死亡率的比值比为 0.25(95% CI 为 0.07 ~ 0.87)。未包括 Devereaux 等^[20]文章中的 POBBLE 研究以及未发表的结果。这一点解释了为何该荟萃分析与其他荟萃分析的结果有显著不同。

Lindenauer 等^[24]所做的队列研究回顾了美国 329 所医院 70 多万非心脏手术患者的记录。参加研究的医院都是一个监测医疗质量和医疗保健用途联合数据库的成员。以上作者对所有非心脏手术都作了评估,并将那些住院前两天接受与没有接受 β -受体阻滞剂的患者作了比较。他们使用了倾向性评分对技术进行匹配,以减小偏倚。作者发现,对于修正心脏风险指数评分(缺血性心脏病史、脑血管病、肾功能不全、糖尿病或接受高危手术)^[25]达 3 项或以上的患者接受 β -受体阻滞剂后院内死亡的可能性大为减少。而对于修正风险指数为 2、1 或 0 项者则情况并非如此。若风险指数为 0 的患者在入院第 1 或第 2 天应用 β -受体阻滞剂,则在院内死亡的可能性增大。这一研究是回顾性且非随机的,因此会导致潜在的偏倚。而该项研究的报道偏倚显得尤为显著,因为所采用的均为院方资料,仅根据在住院期间是否给予 β -受体阻滞剂来强行定义“用药”或“未用药”。尽管如此,高风险患者临床使用 β -受体阻滞剂仍与结局的改善有一定的相关性。

最后,最近的一个观察性队列研究就围手术期应用何种 β -受体阻滞剂最为有利进行了探讨。Redelmeier 等^[4]回顾了加拿大安大略州有关择期手术的院方资料,整理了从 1992 年 4 月至 2002 年 4 月(10 年间)围手术期应用 β -受体阻滞剂的记录。他们选择 65 岁以上手术前及手术后应用阿替洛尔或美托洛尔的患者,共发现了 37 151 例。围手术期发生心肌梗死或死亡者共 1038 例,其中应用阿替洛尔的心肌梗死发生率或死亡率显著低于应用美托洛尔者(分别为 2.5% 和 3.2%, $P < 0.001$)。即使对一般情况、临床和手术因素作了调整后这一差异仍然存在。其他长效 β -受体阻滞剂同样可以降低风险。这些资料提示手术前应用长效 β -受体阻滞剂可能优于短效 β -受体阻滞剂。以上观察有待于临床试验进行评估。

附表 1 本指南更新编写委员会成员和企业的关系(略)

附表 2 本指南更新同行评议人与企业的关系(略)

(李 恒 阎 哲 译 杨承祥 校)

(本文编辑 薛庆生 阮 侠)

参 考 文 献

- Spertus JA, Eagle KA, Krumholz HM, et al. American College of Cardiology and American Heart Association methodology for the selection and creation of performance measures for quantifying the quality of cardiovascular care. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1147-56.
- Campeau L. Grading of angina pectoris [Letter]. *Circulation* 1976;54:522-3.
- Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Perioperative β -blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;353:349-61.
- Redelmeier D, Scales D, Kopp A. β -Blockers for elective surgery in elderly patients: population based, retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:932.
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, 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 (see comments).
- Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and β -blocker therapy. *JAMA* 2001;285:1865-73.
- Mangano DT, Layug EL, 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 (see comments). Erratum in *N Engl J Med* 1997;336:1039.
- Wallace A, Layug B, Tateo I, et al; McSPI Research Group. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1998;88:7-17 (see comments).
- Stone JG, Foex P, Sear JW, et al. Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients: effect of a single small oral dose of a β -adrenergic blocking agent. *Anesthesiology* 1988;68:495-500.
- Pasternack PF, Imparato AM, Baumann FG, et al. The hemodynamics of β -blockade in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation* 1987;76:III1-7.
- Pasternack PF, Grossi EA, Baumann FG, et al. β -Blockade to decrease silent myocardial ischemia during peripheral vascular surgery. *Am J Surg* 1989;158:113-16.
- Yeager RA, Moneta GL, Edwards JM, et al. Reducing perioperative myocardial infarction following vascular surgery. The potential role of β -blockade. *Arch Surg* 1995;130:869-72.
- Raby KE, Brull SJ, 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 (see comments).
- Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E, et al. Beneficial effects from β -adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1999;91:1674-86.
- Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR. Perioperative β -blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005;41:602-9.
- Auerbach AD, Goldman L. β -Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA* 2002;287:1435-44.
- Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, Urquhart BL, Kligfield P. Postoperative prophylactic administration of β -adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. *Anesth Analg* 2000;90:1257-61.
- Stevens RD, Burri H, Tramer MR. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003;7:623-33.
- Devereaux PJ, Yusuf S, Yang H, et al. Are the recommendations to use perioperative β -blocker therapy in patients undergoing noncardiac surgery based on reliable evidence? *CMAJ* 2004;171:245-7.
- Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, et al. How strong is the evidence for the use of perioperative β -blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;331:313-21.
- Miller DR, Martineau RJ, Wynands JE, Hill J. Bolus administration of esmolol for controlling the haemodynamic response to tracheal intubation: the Can Multicentre Trial. *Can J Anaesth* 1991;38:849-58.
- Yang H, Raymer K, Butler R, et al. Metoprolol after vascular surgery (MaVS) [Abstract]. *Can J Anaesth* 2004;51:A7.
- McGory ML, Maggard MA, Ko CY. A meta-analysis of perioperative β -blockade: what is the actual risk reduction? *Surgery* 2005;138:171-9.
- Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Perioperative β -blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;353:349-61.
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-9.