



LES BÊTA-BLOQUANTS EN PRATIQUE

Emmanuel Samain, Sébastien Pili-Floury

Pôle d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Jean Minjot, Université de Franche-Comté, 3 boulevard Fleming, 25000 Besançon, France.
E.mail : anesthesiologie@chu-besancon.fr

INTRODUCTION

Après chirurgie majeure non cardiaque, l'incidence de l'infarctus du myocarde (IDM) postopératoire est de l'ordre de 1 % et la mortalité d'origine cardiovasculaire de 0,3 % [1]. Chez les patients âgés de plus de 40 ans, la fréquence des complications péri-opératoires graves (IDM ou décès) est d'environ 2,5 % en chirurgie générale et 6,2 % en chirurgie vasculaire. Ce risque est encore plus important chez les patients présentant des pathologies cardiovasculaires. Au cours des 30 dernières années, de nombreuses voies de prévention de ces complications ont été envisagées, comprenant l'utilisation péri-opératoire des β -bloquants. Après une période d'enthousiasme vis-à-vis de ces médicaments, plusieurs études ont montré qu'ils ne sauraient représenter une thérapeutique universelle, permettant de réduire le risque chez tous les patients [1]. Si la démonstration semble faite qu'ils réduisent le taux d'IDM postopératoires, une réelle morbidité, notamment liée à leurs conséquences hémodynamiques (hypotension et bradycardie) a été mise en évidence. Le but de cet exposé est de proposer, au vu de la littérature récente, une utilisation raisonnée des β -bloquants dans le contexte péri-opératoire.

1. LES β -BLOQUANTS EN PÉRI-OPÉRATOIRE

1.1. DES ARGUMENTS POUR LEUR EMPLOI

Les β -bloquants diminuent la consommation en oxygène du myocarde par leurs effets inotrope et chronotrope négatifs et améliorent les apports en oxygène au niveau des zones sous-endocardiques, les plus sensibles à l'ischémie. Ils ont de plus un effet protecteur vis-à-vis de la déstabilisation des plaques d'athérome vulnérables dans un contexte de stimulation adrénergique, par leur interaction entre le système nerveux sympathique et l'inflammation.

A la fin des années 90, deux essais contrôlés avaient montré un bénéfice des β -bloquants administrés pendant la période péri-opératoire sur la morbi-mortalité

cardiovasculaire, tant à court terme, chez les malades de chirurgie vasculaire ayant une ischémie myocardique documentée, qu'à moyen terme chez les patients à risque et opérés d'une chirurgie non cardiaque [2, 3].

En dépit d'un certain nombre de critiques émises d'emblée sur ces études, ces travaux avaient conduit les experts de l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) à proposer assez largement les β -bloquants chez les coronariens et patients à risque d'insuffisance coronaire, pour réduire l'ischémie myocardique et potentiellement diminuer le risque d'IDM et de mortalité péri-opératoire [4].

1.2. LES ÉTUDES RÉCENTES

Depuis, plusieurs études et méta-analyses bien conduites ont été réalisées, qui ont montré les limites d'efficacité et de tolérance des β -bloquants.

1.2.1. LES NOUVEAUX ESSAIS RANDOMISÉS, CONTRÔLÉS

L'étude DIPOM, qui a inclus des patients diabétiques en chirurgie générale n'a pas montré d'efficacité du métoprolol administré de J1 à J7 [5]. Les études MaVS et POBBLE n'ont pas non plus retrouvé d'efficacité du métoprolol chez les patients de chirurgie vasculaire, mais ont rapporté une augmentation du risque de bradycardie et d'hypotension artérielle dans le groupe des patients β -bloqués [6, 7]. Ces résultats sont en accord avec une étude rétrospective réalisée aux Etats-Unis sur 780 000 patients opérés de chirurgie orthopédique ou abdominale, montrant que les effets indésirables des β -bloquants étaient prépondérants chez les patients qui présentaient un faible risque de complications cardiovasculaires péri-opératoires (estimé par un score de Lee = 1), et avaient en revanche un effet bénéfique d'autant plus marqué que les patients étaient à risque élevé [8].

1.2.2. L'ÉTUDE POISE

En 2008, a été publiée une étude multicentrique (190 centres dans 23 pays) randomisée contre placebo, l'étude POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation), dans laquelle ont été inclus plus de 8 350 patients opérés en chirurgie générale [9]. Les 4 174 patients du groupe β -bloquants ont reçu par voie orale, 200 mg.j⁻¹ de la forme à libération prolongée du métoprolol, débuté 2 à 4 h avant l'intervention chirurgicale et poursuivi jusqu'au 30^e jour postopératoire. La dose était réduite en cas d'hypotension ou de bradycardie, mais il n'y avait pas d'objectif thérapeutique en termes de fréquence cardiaque. Un antécédent de coronaropathie était présent chez 43 % des patients, une artériopathie chez 41 % et un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez 15 %. Les patients inclus étaient opérés en chirurgie non cardiaque, les chirurgies vasculaire, viscérale et orthopédique représentant respectivement 40, 20 et 20 % des patients environ. L'étude a permis de montrer une réduction modérée, mais significative de la survenue du critère de jugement principal, composé de la mortalité de cause cardiaque, de l'IDM ou de l'arrêt cardiaque (5,8 % vs 6,9 %, hasard ratio [HR] = 0,83 ; IC 95 % = 0,70 - 0,99 ; p = 0,04). Cette réduction était principalement liée à une diminution de l'IDM non fatal (3,6 % vs 5,1 %, HR = 0,70 ; p = 0,0007). Cependant, la mortalité totale augmentait dans le groupe métoprolol (3,1 % vs 2,3 %, HR = 1,33 ; p = 0,03) de même que le taux d'AVC (1,0 % vs 0,5 %, HR = 2,17 ; p = 0,005).

L'hypotension artérielle était plus fréquente dans le groupe métoprolol que dans le groupe placebo (15 % vs 9,7 % ; risque relatif = 1,55 [1,4 – 1,7]) et était un des facteurs de risque d'AVC (origine ischémique dans la majorité des cas).

En résumé, ces résultats suggèrent que pour 1 000 patients ayant le même profil de risque, opérés de chirurgie générale, le métoprolol permettrait de prévenir la survenue d'un IDM chez 15 patients et d'une fibrillation auriculaire chez 7 d'entre-eux, mais conduirait à 8 décès supplémentaires et 5 AVC.

1.2.3. LES MÉTA-ANALYSES

La plus récente des méta-analyses concernant les β-bloquants péri-opératoires, publiée par Bangalore et al en décembre 2008, a pu tenir compte des résultats de l'étude POISE [10]. Les auteurs ont inclus 33 essais contrôlés totalisant 12 306 patients, randomisés pour recevoir soit un β-bloquant, soit un placebo. Treize de ces études étaient de qualité satisfaisante, ayant un faible niveau de biais (dont l'étude POISE) et 20 d'entre-elles étaient à risque de biais élevé.

Pour l'ensemble de la cohorte, l'utilisation d'un β-bloquant péri-opératoire n'était pas associée à une réduction de mortalité globale, de mortalité de cause cardiaque ou d'insuffisance cardiaque, mais était associée à une réduction de 35 % du risque d'IDM péri-opératoire (Number Needed to Treat (NNT) = 63), et de 64 % du risque d'ischémie myocardique (NNT = 16). En revanche, le risque d'AVC était augmenté de 116 %. Les études à faible niveau de biais (poids prépondérant de l'étude POISE) étaient moins favorables, avec notamment une augmentation du taux de décès, toutes causes confondues (+ 28 %) et une moindre efficacité pour réduire le taux d'IDM postopératoire (- 28 %).

Cette méta-analyse, comme les précédentes, a mis en avant les risques hémodynamiques induits par l'administration de β-bloquants : le taux de bradycardie chez les patients du groupe β-bloquants est augmenté de manière significative et importante (OR [IC 95 %] = 3,13 [2,51 - 3,92] ; $p < 0,0001$; NNT = 8), ainsi que celui d'hypotension (OR [IC 95 %] = 1,69 [1,39 - 2,05] ; $p < 0,0001$; NNT = 11) [11]. Ceux-ci pourraient en partie expliquer l'incidence d'AVC plus élevé chez les patients traités par un β-bloquant et limiter l'impact positif des β-bloquants sur le devenir cardiovasculaire des patients.

2. LES β-BLOQUANTS EN PRATIQUE

Schématiquement deux situations peuvent être envisagées : celle des patients habituellement traités par un β-bloquant et celle des patients qui peuvent bénéficier de la mise en route d'un traitement β-bloquant en préopératoire.

2.1. PATIENTS HABITUELLEMENT TRAITÉS PAR UN β-BLOQUANT

2.1.1. INDICATIONS

Les principales indications sont le traitement de l'angor d'effort, de l'hypertension artérielle, de l'infarctus du myocarde, et de l'insuffisance cardiaque pour certains d'entre eux (bisoprolol, métoprolol, carvedilol). Ils sont aussi utilisés pour le traitement symptomatique des tachycardies de diverses origines (notamment de l'hyperthyroïdie) et des cardiomyopathies obstructives. En dehors du domaine cardiovasculaire, ils peuvent être utilisés pour la prévention des hémorragies digestives par hypertension portale et pour prévenir la rupture de varices œsophagiennes. Ils trouvent des indications dans le traitement des migraines, des

tremblements, des manifestations somatiques transitoires de l'anxiété, ou de la dépendance alcoolique et de certains glaucomes (administration topique).

2.1.2. GESTION D'UN TRAITEMENT HABITUEL PAR UN β -BLOQUANT

La gestion du traitement doit tenir compte des problèmes liés à l'arrêt et à la poursuite du traitement en péri-opératoire.

2.1.2.1. Risques en cas d'interruption du traitement

Il existe un risque de syndrome de sevrage à l'arrêt d'un traitement chronique par β -bloquants caractérisé par une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et un risque d'arythmie ou d'ischémie myocardique. Ceci est lié à un effet des β -bloquants sur la densité des récepteurs β -adrénergiques postsynaptiques, qui conduit à un état d'hypersensibilité de ces récepteurs, avec une réponse hyperadrénergique au stress en cas de retrait brutal du médicament. L'effet est particulièrement net dans la période péri-opératoire, et deux études récentes ont montré que l'arrêt des β -bloquants entraînait une augmentation du risque de mortalité [12] ; [13].

2.1.2.2. Risques en cas de maintien du traitement

L'effet de l'anesthésie sur le tonus sympathique peut être accentué par les β -bloquants, qui peuvent potentiellement limiter l'adaptation myocardique liée à la réaction β -adrénergique lors d'un état de stress. Cependant, il a été montré que la réponse en termes de fréquence cardiaque à des doses croissantes d'isoprénolol était identique entre les patients prenant un β -bloquant cardio-sélectif au long cours ou non, suggérant une capacité d'adaptation hémodynamique aux stimulations normalisées. Ceci pourrait être lié à une augmentation du nombre et/ou de la sensibilité des récepteurs β -1 myocardiques, ou une augmentation compensatoire du nombre et/ou de la sensibilité des récepteurs β -2 myocardiques. Ceci va dans le sens du travail de Brabant et al qui montre une assez bonne tolérance de l'induction intraveineuse chez des patients habituellement traités par β -bloquants [14]. Les conséquences, notamment lors d'un choc hypovolémique ou anaphylactique et les interférences avec l'anesthésie sont développées dans les autres exposés de cette session consacrée aux β -bloquants.

2.1.2.3. Stratégie de prise en charge péri-opératoire

Les recommandations nord-américaines (2006) et françaises (2009, sous presse) sont de continuer le traitement par bêtabloquants dans la période péri-opératoire lorsqu'ils sont prescrits pour une indication telle que l'angine de poitrine, les troubles du rythme, l'hypertension artérielle ou l'insuffisance cardiaque [15]. Ils doivent être prescrits et administrés lors de la prémédication à la dose habituelle. Après l'intervention, ils doivent être repris dans les heures qui suivent par voie orale, si elle est disponible, à la posologie habituelle. S'il existe un iléus postopératoire, la voie intraveineuse doit être utilisée en relais. L'administration du traitement par la sonde nasogastrique entraîne une malabsorption du médicament comme en témoigne la diminution des pics et de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de β -bloquant [16]. Les β -bloquants cardio-sélectifs administrables par voie IV sont donnés dans le tableau I. La surveillance de la tolérance et de l'efficacité du traitement IV doit être assurée et justifie un électrocardiogramme quotidien.

Tableau I

Caractéristiques et posologies des β-bloquants cardio-sélectifs disponibles par voie intraveineuse

DCI	T1/2	Dosage/Ampoule	Posologie	AMM
Acébutolol	160 min	25 mg/5 ml	0,33-1 mg.kg ⁻¹	Troubles du rythme
Aténolol	6-9 h	5 mg/10 ml	5-10 mg	Coronaropathie
Esmolol	9 min	2,5 mg/10 ml 100 mg/10 ml	500 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	Tachycardie HTA - FA

2.2. MISE EN ROUTE D'UN TRAITEMENT β-BLOQUANT PÉRI-OPÉRATOIRE

2.2.1. INDICATIONS DES β-BLOQUANTS

2.2.1.1. Patients coronariens connus

Cette pathologie relève habituellement d'un traitement par un β-bloquant, indépendamment de toute intervention chirurgicale. Cependant, bien que des progrès importants aient été faits ces dernières années, certains de ces patients ne sont pas traités ou ne suivent pas correctement leur traitement [17, 18]. L'indication préopératoire est formelle chez les patients ayant une épreuve d'effort ou de stress positif (classe I) et est habituellement retenue dans les autres cas (classe IIa) [15, 19].

2.2.1.2. Patients à risque cardiovasculaire intermédiaire (score de Lee à 2 ou plus)

Ces patients étaient considérés en 2007 par les experts de l'ACC/AHA comme ceux pouvant bénéficier d'un traitement β-bloquant s'ils étaient opérés de chirurgie vasculaire (classe IIa), alors que l'indication était discutable et en général non retenue pour les autres actes de chirurgie majeure (classe IIb) [15]. Les données des essais randomisés récents ne confirment pas totalement ces indications, les β-bloquants réduisant le risque d'IDM péri-opératoire, mais restant sans effet sur mortalité cardiovasculaire, voire étant responsable d'une augmentation de la mortalité globale et d'AVC [19]. Cependant, le débat n'est pas clos pour autant, en raison des limites que nous avons décrites, liées au choix de la molécule, de sa dose, de l'objectif thérapeutique, du moment du début du traitement et de la gestion de l'hypotension induite par le traitement.

Lorsque ces patients sont opérés d'une chirurgie à faible risque cardiovasculaire, il est désormais bien montré que le traitement par un β-bloquant n'améliore pas le devenir du patient et que ceux-ci sont exposés au risque de mauvaise tolérance du traitement. La mise en route d'un traitement spécifiquement pour la période péri-opératoire n'est donc pas indiquée.

2.2.1.3. Patients sans facteur de risque cardiovasculaire péri-opératoire

Ces patients ayant un score de Lee à 1, ne bénéficient pas d'un traitement par β-bloquants et sont exposés à ses complications. En 2007, un β-bloquant était envisagé par les experts de l'ACC/AHA pour un acte de chirurgie vasculaire, mais n'était habituellement pas retenu [15, 19]. Les données récentes vont dans le même sens d'absence d'indication chez ces patients.

2.2.2. GESTION PÉRI-OPÉRATOIRE DU TRAITEMENT β -BLOQUANT

2.2.2.1. *Choix du β -bloquant*

Les β -bloquants cardio- ou β 1-sélectifs tels que l'aténolol, le métoprolol et le bisoprolol sont les plus utilisés dans la littérature, car l'essentiel des effets hémodynamiques cardioprotecteurs passe par la régulation des récepteurs β -1 adrénergiques. Cependant, l'activation sympathique induite par la chirurgie exerce également des effets sur l'inflammation et l'activation des processus protéasiques, favorisant la rupture de plaques d'athéromes vulnérables. Cet effet paraît également en partie médié par la régulation des récepteurs β 1 adrénergiques. Ceci suggère, mais la démonstration n'est pas faite que les β -bloquants les plus cardio-sélectifs (aténolol, bisoprolol) devraient être privilégiés.

Le choix d'un β -bloquant de longue durée d'action pourrait également être bénéfique, en réduisant la variabilité de l'effet, en limitant le risque de sevrage et en facilitant la gestion du traitement dans la période péri-opératoire, mais cette question est également encore non résolue.

2.2.2.2. *Mise en route du traitement*

Il faut probablement différencier les effets des β -bloquants sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la consommation du myocarde en oxygène, qui sont rapidement obtenus, de l'effet des β -bloquants sur les conséquences de la stimulation adrénergique sur l'inflammation et l'évolution des plaques d'athérome. Le délai nécessaire pour obtenir cet effet n'est pas connu, mais est probablement plus prolongé : ainsi, dans une étude chez des patients à la phase aiguë de l'IDM, un effet sur la réponse inflammatoire est observé après 48 heures de traitement par β -bloquant. Ceci suggère que l'ensemble des effets cardioprotecteurs des β -bloquants pourrait ne pas être observé immédiatement après la mise en route du traitement. Les données de la littérature ne permettent pas de déterminer le moment optimal de début du traitement, car des protocoles d'administration très différents ont été utilisés par les différents auteurs. Dans le travail de Mangano et al, le β -bloquant était administré juste avant l'induction [2]. Dans l'étude MaVS, le traitement était administré 2 heures avant la chirurgie (pour une durée de 5 jours maximum) et dans les 24 heures préopératoires (pour une durée de 7 jours) dans l'étude POBBLE [6, 7]. Enfin, dans l'étude POISE, le traitement est débuté dans les 2 à 4 heures et poursuivi pour 30 jours [9]. L'étude DECREASE-I est la seule d'envergure dans laquelle le traitement est débuté à distance (7 à 89 jours avant la chirurgie). A l'heure actuelle, la comparaison des résultats de ces études en termes de morbidité cardiovasculaire ne permet pas de confirmer le bénéfice d'un traitement débuté à distance de la chirurgie. Cependant, il est probable qu'un délai préopératoire facilite l'obtention d'une cible de fréquence cardiaque adaptée (cf infra).

2.2.2.3. *Dosage et objectif thérapeutique*

L'objectif thérapeutique du blocage β -adrénergique n'est que rarement rapporté dans la littérature. A cet égard, l'étude de Feringa et al a montré chez 272 patients que le contrôle strict de la fréquence cardiaque par un β -bloquant réduisait l'incidence de l'ischémie myocardique, du pic de troponine T et améliorerait le devenir du patient [20].

Cependant, il apparaît désormais que l'objectif thérapeutique ne doit pas être dépassé : dans l'étude POISE, où la dose de métoprolol était fixe quels que soient le patient et l'effet observé, une incidence de bradycardie et d'hy-

potension sévères, nécessitant un traitement ont été observées [9]. Ceci doit être mis en parallèle avec le taux élevé d'AVC rapporté dans cette étude, même si la causalité entre effet hémodynamique et AVC n'est pas démontrée. Ceci suggère que lorsqu'un traitement β-bloquant est indiqué, un objectif de fréquence cardiaque compris entre 60 et 65 b/min doit être proposé. D'autre part, une surveillance péri-opératoire stricte des paramètres hémodynamiques doit être mise en place chez les patients β-bloqués, pour éviter la survenue d'épisodes d'hypotension ou de bradycardie marqués.

2.2.2.4. Période postopératoire

Une fois débuté, le traitement doit être poursuivi en postopératoire, car il existe probablement un risque de sevrage (bien que celui-ci ait été moins bien étudié) à l'interruption brutale d'un traitement de courte durée. Les mêmes recommandations que celles données pour la gestion d'un traitement habituel par un β-bloquant peuvent être formulées.

CONCLUSION

Les β-bloquants sont un des éléments majeurs du traitement de fond de plusieurs cardiopathies, notamment l'insuffisance coronaire ou cardiaque. Lorsqu'ils sont administrés de manière habituelle à un patient, les β-bloquants doivent être poursuivis pendant toute la période péri-opératoire.

Débutés en préopératoire, ils réduisent l'ischémie myocardique et l'incidence de l'IDM péri-opératoire chez les patients les plus à risque de complications et opérés de chirurgie majeure ou vasculaire. Cet effet n'est pas retrouvé chez les patients à faible risque ou exposés à une chirurgie non cardiaque mineure. Cependant, les études récentes rappellent que les β-bloquants ont des effets indésirables, associés à certaines complications cardiovasculaires. Ceci montre que comme pour tout agent actif, leurs indications reposent sur une analyse individualisée pour chaque patient du bénéfice et du risque et que leurs modalités d'administration et de surveillance, notamment le contrôle de leurs effets hémodynamiques, sont très importantes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Poldermans D, Hoeks SE, Feringa HH. Pre-operative risk assessment and risk reduction before surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1913-24
- [2] Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after non cardiac surgery. *New Eng J Med* 1996;335:1713-20
- [3] Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LML, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo T-I, Trocino G, Vigna C, Roelandt JRTC, van Hurk H. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *New Eng J Med* 1999;341:1789-94
- [4] Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, Fleisher LA, Froehlich JB, Gusberg RJ, Leppo JA, Ryan T, Schlant RC, Winters WL, Jr., Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC, Jr., Stammburger U, Bloch KE, Zollinger A, Weder W, Russi EW. ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery—Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2002;105:1257-67

- [5] Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, Kofoed-Enevoldsen A, Jensen G, Callesen T, Norgaard P, Fruergaard K, Bestle M, Vedelsdal R, Miran A, Jacobsen J, Roed J, Mortensen MB, Jorgensen L, Jorgensen J, Rovsing ML, Petersen PL, Pott F, Haas M, Albret R, Nielsen LL, Johansson G, Stjernholm P, Molgaard Y, Foss NB, Elkjaer J, Dehlie B, Boysen K, Zaric D, Munksgaard A, Madsen JB, Oberg B, Khanykin B, Blemmer T, Yndgaard S, Perko G, Wang LP, Winkel P, Hilden J, Jensen P, Salas N. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *Bmj* 2006;332:1482
- [6] Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR. 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
- [7] 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
- [8] 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
- [9] Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-47
- [10] Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sawhney S, Gluud C, Messerli FH. Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008;372:1962-76
- [11] Kapoor AS, Kanji H, Buckingham J, Devereaux PJ, McAlister FA. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *Bmj* 2006;333:1149
- [12] Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA, Golden MA, Kimmel SE. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J* 2001;141:148-53
- [13] Hoeks SE, Scholte Op Reimer WJ, van Urk H, Jorning PJ, Boersma E, Simoons ML, Bax JJ, Poldermans D. Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:13-9
- [14] Brabant SM, Bertrand M, Eyraud D, Darmon PL, Coriat P. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists. *Anesth Analg* 1999;89:1388-92
- [15] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF. 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
- [16] Gosgnach M, Aymard G, Huraux C, Fleron MH, Coriat P, Diquet B. Atenolol administration via a nasogastric tube after abdominal surgery: an unreliable route. *Anesth Analg* 2005;100:137-40
- [17] Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, Masoudi FA, Rumsfeld JS. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008;155:772-9
- [18] Joseph J, Koka M, Aronow WS. Prevalence of use of antiplatelet drugs, beta blockers, statins, and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in older patients with coronary artery disease in an academic nursing home. *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:124-7
- [19] Fleisher LA, Poldermans D. Perioperative beta blockade: where do we go from here? *Lancet* 2008;371:1813-4
- [20] Feringa HH, Bax JJ, Boersma E, Kertai MD, Meij SH, Galal W, Schouten O, Thomson IR, Klootwijk P, van Sambeek MR, Klein J, Poldermans D. High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation* 2006;114:1344-9