



GESTION DU CHOC CHEZ LE MALADE BÊTA-BLOQUÉ

Nicolas Rocq (1), Paul-Michel Mertes (1, 2)

(1) Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, CHU de Nancy, Hôpital Central, 29 Avenue de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy Cedex.
E.mail : pm.mertes@chu-nancy.fr

(1, 2) Unité Inserm U684, Faculté de Médecine, 9 avenue de la Forêt de Haye, 54505 Vandœuvre les Nancy, France.

INTRODUCTION

Les antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques (bêta-bloquants) ont de très nombreuses indications, que ce soit en cardiologie (hypertension artérielle, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque chronique, troubles du rythme), ou parfois dans d'autres contextes tels que la thyrotoxicose, le glaucome, les migraines ou encore l'anxiété [1-7].

Les recommandations récentes préconisent la poursuite des bêta-bloquants en péri-opératoire chez les patients traités au long cours pour cardiopathie ischémique, arythmie ou HTA [8, 9], ou leur introduction en péri-opératoire chez des patients à haut risque coronarien (ou ayant une coronaropathie documentée) devant bénéficier d'une chirurgie vasculaire (recommandation de classe I) ou d'une chirurgie non vasculaire considérée comme à risque (recommandation de classe II) [8, 10].

Toutefois, l'utilisation extensive des bêta-bloquants fait aujourd'hui l'objet d'une certaine controverse, tant dans le domaine de leur utilisation en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle [11], que dans la prévention du risque cardiovasculaire en chirurgie non-cardiaque [12].

Plusieurs études récentes prospectives randomisées, multicentriques, qui ont confirmé l'effet des bêta-bloquants sur la diminution de l'IDM postopératoire, n'ont pu mettre en évidence une diminution de la mortalité postopératoire précoce, voire même ont mis en évidence une surmortalité dans le groupe traité [12-14].

Par ailleurs, l'existence d'un traitement préalable par un bêta-bloquant est un facteur de gravité admis en cas de survenue d'un choc anaphylactique [15], et un facteur de risque potentiel de mortalité chez le traumatisé âgé sans traumatisme

crânien [16]. Ses conséquences dans la réanimation dans d'autres types d'états de choc, sont plus débattues [17, 18].

Compte tenu du nombre de patients potentiellement exposés à un bêta-bloquant et du risque accru d'hypotensions et bradycardies nécessitant un traitement quand ces médicaments sont utilisés en période péri-opératoire, une réflexion sur les stratégies utilisables en cas de survenue d'une hypotension ou d'un état de choc chez un malade traité par bêta-bloquants apparaît justifiée.

Pendant, les données disponibles sur la réanimation d'un état de choc chez un malade bêta-bloqué sont peu nombreuses, souvent limitées à des travaux expérimentaux ou à des cas cliniques. Elles concernent essentiellement la prise en charge des patients victimes d'une intoxication massive, ou de sujets en insuffisance cardiaque évoluée, le plus souvent en dehors du contexte péri-opératoire. Après un bref résumé de la pharmacologie des bêta-bloquants, nous analyserons les données actuellement disponibles concernant les différentes thérapeutiques envisageables et en particulier sur l'effet des interactions entre agents inotropes et/ou vasopresseurs et les bêta-bloquants.

1. PHARMACOLOGIE DES BÊTA-BLOQUANTS

Les bêta-bloquants constituent une classe relativement hétérogène d'agents pharmacologiques, possédant des caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différentes [19, 20]. Ces particularités sont importantes à connaître car elles constituent la base des interactions entre bêta-bloquants et inotropes et permettent de comprendre les différences observées concernant la réponse hémodynamique aux traitements utilisables au cours du choc, en fonction de leurs caractéristiques propres mais aussi des caractéristiques du bêta-bloquant administré au patient.

Les bêta-bloquants se lient aux bêta-adréno-récepteurs (bêta-AR) de façon compétitive avec les agonistes bêta, inhibant les effets physiologiques résultant de leur stimulation. Trois sous-types de bêta-AR (bêta1, bêta2, bêta3) ont été identifiés. Ces récepteurs adrénérgiques appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G et comportent une structure conservée dite à sept domaines transmembranaires. La liaison d'un antagoniste au récepteur entraîne un déplacement de la courbe dose-réponse vers la droite si bien que pour obtenir un même effet physiologique, la dose d'agoniste nécessaire sera plus importante.

Les principales différences entre les différents bêta-bloquants disponibles portent sur :

- La sélectivité pour les récepteurs bêta1 par rapport aux récepteurs bêta2-adrénergiques. Ainsi, les bêta-bloquants de première génération tels que le propranolol, le nadolol, ou le timolol possèdent une affinité pour les bêta1 et bêta2-AR, alors que les bêta-bloquants de seconde génération comme l'aténolol, le bisoprolol, le métoprolol, l'acébutolol, ou l'esmolol ont une affinité plus importante pour les bêta1-AR que pour les bêta2-AR quand ils sont administrés à faibles doses.
- L'existence d'une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI). Ainsi le xamotérol, le bucindolol et le nébivolol possèdent une ASI alors que le carvedilol, le bisoprolol et le métoprolol en sont dénués.

- L'existence d'effets pharmacodynamiques supplémentaires tels que le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques du labétalol, ou l'effet vasodilatateur propre du carvedilol ou du nebivolol.

Nom (DCI)	Demi vie plasmatique	Lipophilie (♣)	Élimination	ASI	Vasodilatation périphérique (▽)
1. Bêtabloquants non sélectifs (bêta1 et beta2)					
Cartéolol	5-6h	-	Rein	+	-
Nadolol	20-24h	-	Rein	-	-
Pindolol	4h	♣	Foie, Rein	++	-
Propranolol	1-6h	♣	Foie	-	-
Sotalol	7-18h	-	Rein	-	-
Timolol	4-5h	♣	Foie	-	-
2. Bêtabloquants bêta1 sélectifs					
Acébutolol	8-13h	♣	Foie	+	-
Aténolol	6-7h	-	Rein	-	-
Bétaxolol	14-22h	♣	-	-	-
Bisoprolol	9-12h	♣	Foie,Rein	-	-
Celiprolol	-	-	Rein	+	-
Esmolol	env. 9 min.	-	Esterases	-	-
Landiolol*	env. 4 min.	-	Esterases	-	-
Metoprolol	3-7h	♣	Foie	-	-
Nebivolol	10h	♣	Foie,Rein	-	▽ voie du NO
3. Beta- et alpha1-Bloquants					
Carvédilol	6h	♣	Foie	-	▽
Labétalol	6-8h	-	Foie	+	▽

ASI: Activité sympathomimétique intrinsèque, NO monoxyde d'azote.

* non disponible en France

Tableau I

Caractéristiques des principaux bêta-bloquants.

Adaptés de [21], [22], [23] et [24]

2. IMPACT DES BÊTA-BLOQUANTS SUR LES THÉRAPEUTIQUES UTILISABLES DANS LE TRAITEMENT DES ÉTATS DE CHOC

La prise en charge de la défaillance hémodynamique d'un état de choc péri-opératoire associe habituellement (et à des degrés divers selon l'étiologie du choc) trois composantes principales : expansion volémique, administration d'agents vasoconstricteurs et/ou inotropes. Nous examinerons dans la suite de ce texte l'influence possible du bêta-blocage sur l'efficacité de ces trois composantes.

2.1. EXPANSION VOLÉMIQUE

L'expansion volémique, qui vise à augmenter la perfusion tissulaire et le transport en oxygène via une majoration du débit cardiaque, est souvent la première mesure thérapeutique entreprise devant une défaillance hémodynamique. La perfusion de catécholamines est susceptible de modifier l'efficacité d'une expansion volémique. L'administration d'un agoniste bêta-adrénergique (isoprotérénol) chez le mouton normovolémique augmente l'efficacité d'une expansion volémique par cristalloïdes et diminue le passage extra-vasculaire du soluté [25]. L'administration d'un bêta-bloquant est susceptible de provoquer des effets inverses. En effet, dans un modèle de mouton normovolémique, l'augmentation du volume plasmatique était moindre après expansion volémique par sérum salé isotonique chez les animaux traités par esmolol, et le volume extra-

vasculaire était augmenté de façon prolongée par rapport au groupe contrôle. Dans le même travail, l'esmolol allongeait la durée nécessaire pour compenser une hypovolémie chez des animaux anesthésiés et hypovolémiques. La quantité totale de fluides administrés durant la réanimation et la proportion du volume infusé diffusant en extra-vasculaire étaient majorées dans le groupe d'animaux traités par esmolol [26].

2.2. ADRÉNALINE

L'adrénaline, catécholamine endogène, est un agoniste potentiel des récepteurs α_1 , β_1 et β_2 . La stimulation β_2 et β_1 prédomine pour des posologies inférieures à $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Entre $0,1$ et $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ la stimulation α_1 va progressivement devenir prépondérante. La réponse clinique à l'administration d'adrénaline est affectée par la prise préalable de bêta-bloquants. Tarnow et al ont évalué la réponse hémodynamique à la perfusion de faibles doses d'adrénaline ($0,01-0,04 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) chez des patients anesthésiés avant chirurgie cardiaque et l'ont corrélée au niveau de bêta blocage. En l'absence de bêta-blocage les effets cardiaques et vasculaires de faibles doses d'adrénaline étaient de type bêta1 et bêta2 : augmentation de l'index cardiaque (IC) et diminution des résistances vasculaires systémiques (RVS). Plus le niveau de bêta-blocage (évalué par la réponse à un test calibré à l'isoprotérénol) était important, moins l'adrénaline était efficace pour augmenter la fréquence ou l'IC. Pour les plus hauts niveaux de bêta-blocages, les auteurs rapportaient une chute de l'IC aux plus fortes posologies d'adrénaline. Parallèlement, l'administration de bêta-bloquants semblait démasquer l'effet vasoconstricteur de l'adrénaline administrée à faibles doses avec une corrélation positive entre les RVS et le niveau de bêta-blocage [27].

2.3. PHÉNYLÉPHRINE

En chirurgie cardiaque programmée, la phényléphrine, vasoconstricteur agoniste alpha1-adrénergique, administrée de manière titrée n'a pas entraîné de conséquences délétères sur l'IC, que les patients aient ou non reçu un traitement chronique par propranolol en préopératoire [28].

A l'inverse, l'administration aiguë d'un bêta-bloquant à visée anti-hypertensive dans un contexte de stimulation alpha1 intense a été à l'origine de décompensations cardiaques gravissimes [29, 30]. Le mécanisme évoqué est double :

- Incapacité du cœur à s'adapter via la mise en jeu de mécanismes bêta-médiés (augmentation de la fréquence et de la contractilité) face à l'élévation des RVS induite par le vasopresseur.
- blocage de la vasodilatation périphériques bêta2-médiée à l'origine d'une vasoconstriction alpha1 renforcée responsable d'un accroissement majeur de la postcharge cardiaque.

Ces considérations sont à l'origine de la prudence requise pour l'utilisation de vasoconstricteurs en chirurgie ORL chez les patients traités par bêta-bloquants, et de l'attitude classique qui contre-indique l'usage des bêta-bloquants dans la prise en charge préopératoire des phéochromocytomes, en l'absence de blocage concomitant des récepteurs alpha1 [31].

2.4. DOBUTAMINE

La dobutamine est une catécholamine synthétique agoniste des récepteurs bêta1 et bêta2. En chirurgie cardiaque, Tarnow et al ont démontré que chez des

patients présentant un haut niveau de bêta-blocage pharmacologique, les effets de la dobutamine ($1 \text{ à } 4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) sur l'index cardiaque étaient restreints voire nuls. Pour les plus hauts niveaux de bêta-blocages, une élévation des RVS était attribuée comme exposé précédemment à un blocage de la vasodilatation bêta2-médiée dans un contexte de stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques [32].

Les effets hémodynamiques d'une perfusion de dobutamine varient sensiblement selon le type de bêta-bloquant administré au long cours. Dans une étude chez des patients insuffisants cardiaques, l'augmentation de l'index ou de la fréquence cardiaque en réponse à une perfusion de dobutamine ($5\text{-}20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) n'était pas modifiée après plusieurs mois de traitement par métoprolol (à l'affinité pour les bêta1-AR > bêta2-AR). À l'inverse, un traitement chronique par carvedilol, inhibait de manière très importante la réponse chronotrope et inotrope à la dobutamine. Les explications proposées par les auteurs sont :

- Une up-régulation des récepteurs bêta1-AR (sous métoprolol et pas sous carvedilol) et donc une sensibilité accrue à la stimulation bêta1 lors de la dissociation du métoprolol des bêta1-AR en présence d'un agoniste bêta1 en grande quantité.
- La moindre action du métoprolol sur la réponse inotrope et chronotrope positive découlant de la stimulation bêta2, contrairement au carvedilol qui bloque aussi bêta2-AR [33].

2.5. ISOPRÉNALINE

L'isoprénaline (ou isoprotérénol) est une catécholamine synthétique, agoniste puissant et spécifique des bêta1-AR et bêta2-AR. Elle est dépourvue d'effets vasoconstricteurs. La perfusion d'isoprénaline antagonise l'effet des bêta-bloquants de manière dose-dépendante. L'isoprénaline est la catécholamine de choix en cas de bradycardie symptomatique sous bêta-bloquants [34].

2.6. INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES

Les inhibiteurs des phosphodiesterases (iPDE) augmentent la quantité d'AMPc intracellulaire en ralentissant sa dégradation par les phosphodiesterases. Il en résulte essentiellement une augmentation de la contractilité et une vasodilatation. Cette classe thérapeutique est représentée en France par l'enoximone (PERFANE®) et la milrinone (COROTROPE®). L'effet inotrope positif des iPDE est indépendant de l'activation des bêta-AR et n'est pas ou peu altéré par les bêta-bloquants [33, 35-37]. Metra et al ont démontré chez des insuffisants cardiaques chroniques que la prise de métoprolol ou de carvedilol de façon chronique ne modifiait pas la réponse hémodynamique à l'enoximone [33]. Pour d'autres auteurs, les iPDE sont des molécules à privilégier en cas de décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique survenant chez un patient bêta-bloqué [38], une stratégie récemment reprise dans des recommandations internationales [6].

Chez des patients non insuffisants cardiaques, devant bénéficier d'une chirurgie coronarienne programmée et présentant une tachycardie traitée par esmolol, l'enoximone, à l'inverse de la dobutamine, était responsable d'une augmentation de l'index cardiaque [36]. Enfin, plusieurs cas cliniques ont rapporté

une efficacité des iPDE au cours de surdosages en bêta-bloquants à l'origine d'insuffisance circulatoire [39] ou même d'arrêts cardiaques [40].

2.7. LEVOSIMENDAN

Le Levosimendan (SIMDAX, ABBOTT, France) est un agent inotrope et vasodilatateur de la classe des sensibilisateurs au calcium. Il augmente l'affinité des protéines contractiles (Troponine C) vis-à-vis du calcium intracellulaire, améliorant ainsi la contractilité sans augmentation de la concentration de calcium intracellulaire. Les propriétés vasodilatatrices découlent de l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants dans les myocytes vasculaires. A fortes doses le levosimendan inhibe également la phosphodiesterase III mais ce mécanisme d'action ne jouerait pas un rôle majeur aux doses thérapeutiques habituelles. Le levosimendan agit donc sur la contractilité myocardique sans activation des bêta-AR, laissant espérer une efficacité conservée en cas de bêta-blocage. Ceci a été confirmé sur des volontaires sains traités par carvédilol, chez qui la réponse au levosimendan en matière de contractilité n'était pas modifiée par le bêta-bloquant. L'expérience la plus importante concernant l'efficacité du levosimendan chez le malade bêta-bloqué provient des études chez l'insuffisant cardiaque. Ainsi, dans l'étude multicentrique LIDO comparant la dobutamine au levosimendan chez des patients en insuffisance cardiaque sévère requérant un traitement inotrope, le levosimendan était supérieur à la dobutamine sur des critères hémodynamiques (amélioration du débit cardiaque et réduction de la PAPO). Les bénéfices hémodynamiques du levosimendan étaient plus marqués chez les patients bêta-bloqués alors que la réponse à la dobutamine chez ces patients était atténuée [41]. Des résultats concordants ont été fournis par les études BEAT-CHF [42] et par une analyse en sous-groupe de l'étude SURVIVE [43]. Les recommandations récentes proposent le levosimendan en tant qu'agent inotrope alternatif pour le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë chez les patients bêta-bloqués [6].

2.8. GLUCAGON

Le Glucagon est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules α pancréatiques. Au niveau cardiaque, le glucagon se lie à un récepteur spécifique, distinct des bêta-AR. Néanmoins, ses effets en aval du récepteur sont similaires à ceux des agonistes bêta : activation de l'adénylate cyclase et augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc. En thérapeutique, le glucagon possède des effets chronotropes et inotropes positifs et diminue les résistances vasculaires périphériques [44]. La prise de bêta-bloquants atténue la réponse chronotrope au glucagon dans certains modèles mais la réponse inotrope est constamment préservée. Plusieurs études animales ainsi que des cas cliniques chez l'homme ont rapporté une amélioration hémodynamique après administration de glucagon dans un contexte d'insuffisance circulatoire associée aux bêta-bloquants. Le schéma d'administration associe le plus souvent un bolus de 3 à 10 mg en intraveineux direct relayé par une perfusion continue [45]. Son utilisation est également préconisée en cas de choc anaphylactique réfractaire chez un patient traité par bêta-bloquant [46].

2.9. HYPERINSULINOTHÉRAPIE EUGLYCÉMIQUE

L'Hyperinsulinothérapie euglycémique (HIE) consiste en l'administration de fortes posologies d'insuline (0,5 à 1 UI.kg⁻¹.h⁻¹) conjointement à une supplé-

mentation en glucose et en potassium afin de maintenir une normoglycémie et une normokaliémie. L'HIE a émergé ces dernières années comme une modalité thérapeutique potentiellement efficace pour restaurer une efficacité hémodynamique lors d'intoxications aux inhibiteurs calciques ne répondant pas aux traitements habituellement recommandés : sels de calcium, remplissage vasculaire, catécholamines et glucagon. Les mécanismes sous-tendant l'action favorable de l'HIE sont multiples et encore débattus. La théorie énergétique est au premier plan. En effet en cas d'intoxication aux inhibiteurs calciques on assisterait à un bas débit entraînant une diminution de l'apport de nutriments (glucose) aux cellules, une déviation du métabolisme myocardique vers l'utilisation préférentielle du glucose, une diminution de la sécrétion pancréatique d'insuline et une résistance périphérique à l'insuline. L'HIE pourrait jouer sur l'ensemble de ces paramètres en favorisant la pénétration du glucose et son utilisation par les cellules myocardiques [47]. L'HIE pourrait être efficace en cas d'intoxication aux bêta-bloquants. Dans un modèle canin d'intoxication par le propranolol, Kerns et al ont montré une amélioration de la survie chez les animaux traités par HIE par rapport aux sujets contrôles recevant du glucagon ou de l'adrénaline [48]. Ces constatations ont fait proposer l'HIE comme thérapeutique de recours en cas d'intoxication par les inhibiteurs calciques et/ou par bêta-bloquants [45].

3. CAS PARTICULIER DU CHOC ANAPHYLACTIQUE SOUS BÊTA-BLOQUANTS

Plusieurs cas cliniques ont rapporté la survenue de manifestations allergiques particulièrement sévères survenant chez des patients bêta-bloqués. En conditions physiologiques, des mécanismes bêta-adrénergiques inhibent, via la voie de l'AMPc, la production d'histamine et d'autres médiateurs de l'anaphylaxie. Les bêta-bloquants augmentent la production et la libération de ces médiateurs et augmentent la mortalité expérimentale de l'anaphylaxie [49].

Les bêta-bloquants interfèrent également avec les thérapeutiques spécifiques du choc anaphylactique. La réponse à l'adrénaline est susceptible d'être atténuée par la prise de bêta-bloquants, nécessitant des majorations posologiques considérables en raison de l'antagonisme compétitif des bêta-bloquants sur les bêta-AR. A l'inverse, des réactions paradoxales (hypertension majeure) à de fortes posologies d'adrénaline ont été observées, expliquées par une vasoconstriction alpha1-adrénergique non contrebalancée par la vasodilatation bêta2-médiée. Dans une observation récente, Momeni et al ont rapporté l'efficacité d'un bolus d'isoproterenol pour traiter un bronchospasme et une bradycardie réfractaires à l'adrénaline lors d'un choc anaphylactique à l'aprotinine chez l'enfant [50].

L'utilisation du Glucagon en cas de choc anaphylactique réfractaire chez un malade bêta-bloqué est une option thérapeutique ayant fait l'objet de recommandations récentes [34, 46] essentiellement sur des bases physiopathologiques, les preuves cliniques se résumant à quelques succès rapportés [51].

CONCLUSION

Les anesthésistes réanimateurs seront de plus en plus fréquemment amenés à prendre en charge des patients bêta-bloqués compte tenu de leurs nombreuses indications. Les épisodes hypotensifs sont retrouvés dans la plupart des études s'intéressant au bêta-blocage péri-opératoire. Le bêta-blocage

interfère avec les mécanismes physiologiques d'adaptation à l'hypotension. Le remplissage vasculaire et l'administration de catécholamines peuvent être d'une efficacité moindre chez le malade bêta-bloqué. Les bêta-bloquants pérennisent les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'anaphylaxie et diminuent l'efficacité des traitements du choc anaphylactique.

Un bas débit cardiaque sous bêta-bloquants peut relever d'un traitement inotrope non catécholaminergique (glucagon, inhibiteurs de phosphodiesterases, sensibilisateurs au calcium, hyperinsulinothérapie euglycémique) sous couvert d'une optimisation de la précharge cardiaque et de l'adjonction éventuelle d'un agent vasopresseur.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002003
- [2] Flaherty JD, Udelson JE, Gheorghiane M, et al. Assessment and key targets for therapy in the post-myocardial infarction patient with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2008;102:5G-12G
- [3] Metra M, Cas LD, di Lenarda A, et al. Beta-blockers in heart failure: are pharmacological differences clinically important? *Heart Fail Rev* 2004;9:123-30
- [4] Cleland JG. Beta-blockers for heart failure: why, which, when, and where. *Med Clin North Am* 2003;87:339-71
- [5] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40
- [6] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-89
- [7] Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45
- [8] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy—a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg* 2007;104:15-26
- [9] Shammash JB, Trost JC, Gold JM, et al. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J* 2001;141:148-53
- [10] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: 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). *Anesth Analg* 2008;106:685-712
- [11] Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol* 2007;120:10-27
- [12] Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-47
- [13] Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006;332:1482

- [14] Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, et al. 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
- [15] Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:240-62
- [16] Neideen T, Lam M, and Brasel KJ. Preinjury beta blockers are associated with increased mortality in geriatric trauma patients. *J Trauma* 2008;65:1016-20
- [17] Novotny NM, Lahm T, Markel TA, et al. beta-Blockers in sepsis: reexamining the evidence. *Shock* 2009;31:113-9
- [18] Wisbach G, Tobias S, Woodman R, et al. Preserving cardiac output with beta-adrenergic receptor blockade and inhibiting the Bezold-Jarisch reflex during resuscitation from hemorrhage. *J Trauma* 2007;63:26-32
- [19] Bauman JL, Talbert RL. Pharmacodynamics of beta-blockers in heart failure: lessons from the carvedilol or metoprolol European trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:117-28
- [20] Bristow MR, Feldman AM, Adams KF, Jr., et al. Selective versus nonselective beta-blockade for heart failure therapy: are there lessons to be learned from the COMET trial? *J Card Fail* 2003;9:444-53
- [21] Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341-62
- [22] Piriou V, Aouifi A, and Lehot JJ. [Perioperative beta-blockers. Part one: fundamentals]. *Can J Anaesth* 2000;47:653-63
- [23] Kendall MJ. Clinical relevance of pharmacokinetic differences between beta blockers. *Am J Cardiol* 1997;80:15J-19J
- [24] Opie LH, Poole-Wilson PA. Beta-Blocking Agents. In: Opie LH, Gersh BJ, eds. *Drugs for the Heart*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1-32.
- [25] Vane LA, Prough DS, Kinsky MA, et al. Effects of different catecholamines on the dynamics of volume expansion of crystalloid infusion. *Anesthesiology* 2004;101:1136-44
- [26] Kinsky MP, Vaid SU, Vane LA, et al. Effect of esmolol on fluid therapy in normovolemia and hypovolemia. *Shock* 2008;30:55-63
- [27] Tarnow J, Muller RK. Cardiovascular effect of low-dose epinephrine infusions in relation to the extent of preoperative beta-adrenoceptor blockade. *Anesthesiology* 1991;74:1035-43
- [28] Grum DF, Azmy SS. Does propranolol alter the vascular response to phenylephrine before or during halothane anaesthesia in patients with coronary artery disease? *Can J Anaesth* 1992;39:41-6
- [29] Schwalm JD, Hamstra J, Mulji A, et al. Cardiogenic shock following nasal septoplasty: a case report and review of the literature. *Can J Anaesth* 2008;55:376-9
- [30] Groudine SB, Hollinger I, Jones J, et al. New York State guidelines on the topical use of phenylephrine in the operating room. The Phenylephrine Advisory Committee. *Anesthesiology* 2000;92:859-64
- [31] Kinney MA, Narr BJ, and Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:359-69
- [32] Tarnow J, Komar K. Altered hemodynamic response to dobutamine in relation to the degree of preoperative beta-adrenoceptor blockade. *Anesthesiology* 1988;68:912-9
- [33] Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1248-58
- [34] Soar J, Deakin CD, Nolan JP, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2005;67 Suppl 1:S135-70
- [35] Boldt J, Brosch C, Lehmann A, et al. The prophylactic use of the beta-blocker esmolol in combination with phosphodiesterase III inhibitor enoximone in elderly cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 2004;99:1009-17, table of contents
- [36] Boldt J, Kling D, Zickmann B, et al. Haemodynamic effects of the phosphodiesterase inhibitor enoximone in comparison with dobutamine in esmolol-treated cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 1990;64:611-6
- [37] Takahashi S, Fujii Y, Hoshi T, et al. Milrinone attenuates the negative inotropic effects of landiolol in halothane-anesthetized dogs. *Can J Anaesth* 2003;50:830-4

- [38] Bristow MR, Shakar SF, Linseman JV, et al. Inotropes and beta-blockers: is there a need for new guidelines? *J Card Fail* 2001;7:8-12
- [39] Kollef MH. Labetalol overdose successfully treated with amrinone and alpha-adrenergic receptor agonists. *Chest* 1994;105:626-7
- [40] Sandroni C, Cavallaro F, Caricato A, et al. Enoximone in cardiac arrest caused by propranolol: two case reports. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:759-61
- [41] Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202
- [42] Bergh CH, Dahlstrom U, Forfang K, et al. Intravenous Levosimendan versus dobutamine in acute decompensated heart failure patients treated with beta-blockers (BEAT-CHF study). *European Heart Journal* 2007;28:S388-S89, no.2444
- [43] Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on {beta}-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009
- [44] Farah AE. Glucagon and the circulation. *Pharmacol Rev* 1983;35:181-217
- [45] DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. *Toxicol Rev* 2004;23:223-38
- [46] Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:91-101
- [47] Lheureux PE, Zahir S, Gris M, et al. Bench-to-bedside review: hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers. *Crit Care* 2006;10:212
- [48] Kerns W, 2nd, Schroeder D, Williams C, et al. Insulin improves survival in a canine model of acute beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med* 1997;29:748-57
- [49] Toogood JH. Beta-blocker therapy and the risk of anaphylaxis. *CMAJ* 1987;136:929-33
- [50] Momeni M, Brui B, Baele P, et al. Anaphylactic shock in a beta-blocked child: usefulness of isoproterenol. *Paediatr Anaesth* 2007;17:897-9
- [51] Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J* 2005;22:272-3