

LES BÊTA-BLOQUANTS EN PÉRIOPÉRATOIRE

PROFESSEUR PIERRE FOËX
Nuffield Department of Anaesthetics, Oxford

Introduction

Peu après l'introduction des bêta-bloquants en pratique clinique, la crainte de leurs effets sur le système cardiovasculaire pendant l'anesthésie et la chirurgie a poussé les anesthésistes à préconiser leur arrêt au moins deux semaines avant toute opération planifiée. Cette pratique ne reposait sur aucune étude scientifique.

Bêta-bloquants et anesthésie: études préliminaires

En 1973, la première étude des interactions entre bêta-bloquants et anesthésie montra que l'administration intra-veineuse d'un bêta-bloquant après l'induction de l'anesthésie ou l'administration d'un bêta-bloquant pendant 48 heures avant l'anesthésie n'entraînaient pas une chute exagérée de la pression artérielle, de la fréquence ou du débit cardiaque¹. L'administration de bêta-bloquants avait l'avantage de modérer l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle en réponse à la laryngoscopie et à l'intubation endo-trachéale. En outre, les bêta-bloquants diminuaient le risque d'arrhythmies ventriculaires et d'ischémie myocardique. Ces observations ont amené un renversement de la pratique en faveur de la continuation des bêta-bloquants pendant la période périopératoire.

Cependant on pouvait craindre des interactions désavantageuses en cas de perturbations circulatoires importantes telles que le surdosage d'agents anesthésiques volatiles, hypovolémie, hypercapnie, hypoxie, ou anémie par hémodilution. Des études expérimentales ont montré que les effets de ces perturbations du système cardiovasculaire n'étaient que peu modifiés par les bêta-bloquants²⁻⁴. D'autres études expérimentales ont montré que les bêta-bloquants pouvaient améliorer la fonction du myocarde compromis par une sténose coronaire critique⁵. En face de ces résultats rassurants, la pratique de continuer l'administration des bêta-bloquants est devenue la règle.

En 1988 une étude a montré qu'une dose unique d'un bêta-bloquant permettait de diminuer l'incidence de l'ischémie myocardique périopératoire précoce (jusqu'à 4 heures après l'opération) de 28% à 2% approximativement⁶. Cette protection est probablement due à la réduction de la fréquence cardiaque. Cependant il y a un risque d'hypotension artérielle. Pour cette raison, l'administration d'un bêta-bloquant avec la prémédication n'est pas entrée dans la pratique courante.

Bêta-bloquants et chirurgie non-cardiaque: développements au cours des vingt dernières années

Malgré de nombreuses études, il persiste, en Europe, un manque relatif d'intérêt pour les bêta-bloquants en milieu chirurgical. Cela peut paraître surprenant en raison du nombre élevé des complications cardiovasculaires de l'anesthésie et de la chirurgie. Soixante pour cent des malades qui meurent durant les 30 jours après un opération souffrent d'une maladie coronaire⁷. Pour le Royaume

Uni, chaque année, approximativement 9 000 morts postopératoires sont dues à des complications cardiaques. Aux États-Unis, le nombre des complications cardiaques postopératoires est estimé à environ 1 million par an, dont 500.000 infarctus du myocarde⁸. La présence de complications cardiaques postopératoires, telles qu'un infarctus du myocarde ou une angine de poitrine instable diminue de façon dramatique la probabilité d'une survie exempte de nouvelles complications cardiaques: à deux ans seuls 23% de tels malades survivent sans nouvelles complications⁹.

Pendant la période de stress d'une intervention chirurgicale l'augmentation de l'activité du système adrénergique, la production accrue des corticostéroïdes, la libération de médiateurs (cytokines) contribuent à une augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde. Des modifications du métabolisme cardiaque entraînent une surcharge calcique et des altérations des membranes cellulaires and organellaires. L'ischémie myocardique, à son tour, rend les plaques athéromateuses instables avec risque de fissure.

Les bêta-bloquants diminuent les effets cardiovasculaires de l'activation du système sympathique. Ils améliorent le métabolisme du myocarde en diminuant l'utilisation des acides gras et en améliorant l'utilisation du glucose. Ils améliorent aussi la stabilité des plaques athéromateuses. Pour ces raisons, les bêta-bloquants sont efficaces pour le traitement des infarctus aigus du myocarde et pour leur prévention secondaire. Il est donc logique d'en escompter des bénéfices dans le cas des complications coronariennes postopératoires. L'administration de bêta-bloquants apparait la solution logique d'un problème à la fois médical et socio-économique. En effet le coût des complications cardiaques postopératoires est extrêmement élevé.

Néanmoins, en 2000, au Canada, seuls 2.5% des spécialistes consultés avant la chirurgie recommandaient de commencer un traitement par les bêta-bloquants avant l'opération. En pratique, seuls 11% des malades recevaient des bêta-bloquants durant le période de leur operation¹⁰. Pourquoi les bêta-bloquants, activement conseillés dans un certain nombre de recommandations publiées aux Etats-Unis¹¹, ne sont-ils pas utilisés beaucoup plus fréquemment en dépit de résultats prometteurs?

Ischémie myocardique silencieuse

Les bêta-bloquants sont efficaces dans le traitement de l'ischémie myocardique; ils diminuent la fréquence et la durée des épisodes d'ischémie silencieuse¹². Ils sont efficaces pour la prévention de l'ischémie périopératoire immédiate^{1,13,14}. Cependant il faut noter que leur efficacité diminue lorsque les observations sont faites pendant une période plus prolongée¹⁴. Pour des raisons qui ne sont pas claires, un traitement chronique par les bêta-bloquants ne diminue pas la fréquence de l'ischémie silencieuse périopératoire¹⁵.

L'ischémie silencieuse est une manifestation importante de la maladie coronaire. Sa présence avant, pendant, et surtout après la chirurgie est associée à une augmentation du risque de complications cardiaques postopératoires¹⁶⁻¹⁸. A court et à long terme l'ischémie périopératoire est associée à une augmentation des complications cardiovasculaires^{9,19}.

L'efficacité des bêta-bloquants, administrés durant la période périopératoire pour diminuer le risque d'ischémie coronaire devrait, à elle seule, en justifier un emploi beaucoup plus fréquent.

Bêta-bloquants et infarctus du myocarde

Les bêta-bloquants diminuent la mortalité de l'infarctus aigu du myocarde^{20,21}. Une partie de leur efficacité peut être attribuée à la réduction de la fréquence cardiaque²². Ils sont aussi efficaces dans la prévention secondaire de l'infarctus^{23,24} et dans la prévention des infarctus postopératoires^{25,26}. En 1999, Poldermans et coll. ont montré que dans un groupe de patients avec ischémie réversible démontrée par échocardiographie sensibilisée par la dobutamine, le risque d'infarctus périopératoire était essentiellement supprimé par l'administration de bisoprolol: zéro pour cent contre 17% chez les malades non traités²⁷.

Bêta-bloquants et autres complications cardiaques

Des observations encourageantes ont été publiées. En 1966, Mangano et coll. ont montré que l'administration d'un bêta-bloquant, commencée le jour avant l'opération, et continuée pour une semaine, entraînait une réduction de la mortalité à deux ans: 9% contre 19% dans le groupe de contrôle recevant un placebo²⁸. Il y a plusieurs problèmes avec cette étude: l'absence de protection immédiatement après l'opération, la proportion plus élevée de diabétiques dans le groupe de contrôle, le fait que chez certains malades les bêta-bloquants avaient été arrêtés pour permettre leur randomisation, et l'utilisation plus fréquente, à long terme, de bêta-bloquants dans le groupe traité. Cette étude a eu une influence considérable, à en juger par la recommandation de considérer les bêta-bloquants pour la prophylaxie des complications cardiaques chez tous les coronariens soumis à une chirurgie non-cardiaque¹¹.

Les études de Poldermans et coll. ont montré une protection immédiate²⁷ et à long terme²⁹. Cette protection comprend une diminution spectaculaire de la mortalité et du risque d'infarctus du myocarde. Dans l'immédiat les réductions sont de 17% à 3% pour la mortalité cardiaque et de 17% à 0% pour l'infarctus du myocarde. Il faut noter que le traitement par le bisoprolol était commencé au moins une semaine avant la chirurgie et continué pendant 30 jours après l'opération. Dans cette étude, les malades déjà traités par des bêta-bloquants ont été suivis comme un groupe séparé. Dans ce groupe la mortalité cardiaque était de 7.5%, sans aucun infarctus du myocarde non-fatal. A deux ans la survie sans complications cardiaques était de 84% dans le groupe traité et de 33% dans le groupe de contrôle. Ces différences sont très importantes, mais il faut les considérer dans le contexte d'une population sélectionnée de façon très stricte (présence d'une ischémie réversible). De ce fait, les conclusions de cette étude ne sont peut-être pas applicables à l'ensemble des coronariens ou aux malades à risque modéré. La proportion élevée de malades du groupe de contrôle qui ont souffert d'une complication cardiaque peut paraître particulièrement haute. Cependant elle est très semblable à celle décrite dans d'autres études^{30,31}; elle est caractéristique pour un groupe à très haut risque.

En dépit de ces résultats positifs l'utilisation des bêta-bloquants reste limitée et les recommandations plus récentes publiées en 2002 sont beaucoup moins catégoriques que celles de 1997. Elles "suggèrent" que les bêta-bloquants, administrés de façon appropriée pourraient diminuer le risque d'infarctus du myocarde et de mort cardiaque en milieu chirurgical, chez des malades présentant un haut risque coronaire³².

Quelle est la raison de ce changement d'attitude? Il y a plusieurs raisons. De toutes les études randomisées concernant l'utilisation des bêta-bloquants³³⁻³⁹, peu sont statistiquement positives pour la

mort cardiaque. Seule l'étude de Poldermans et coll. présente des intervalles de confiance pour 'odds ratio' situées entièrement en dessous de 1.0²⁷. Il en va de même pour l'infarctus du myocarde: les mêmes études suggèrent une réduction du risque mais, à l'exception de celles de Poldermans²⁷ et de Zaugg³⁸, tous les intervalles de confiance excèdent la valeur de 1.0.

Malgré certains doutes concernant l'efficacité des bêta-bloquants dans la prévention des complications cardiovasculaires périopératoires, il faut admettre qu'il n'y a guère d'alternatives. Les antagonistes du calcium ne sont pas efficaces⁴⁰ et les modulateurs de l'adénosine⁴¹ n'ont pas atteint le stade de mise sur le marché. La clonidine diminue le risque d'ischémie périopératoire⁴²; il en est de même du nicorandil⁴³. Cependant ni la clonidine⁴² ni le nicorandil⁴³ ne diminuent le nombre des complications cardiaques majeures.

Malades sous bêta-bloquants de façon chronique

En dehors de la chirurgie coronarienne⁴⁴ l'administration chronique de bêta-bloquants ne semble pas offrir le même degré de protection que leur introduction délibérée en vue de la chirurgie. C'est en partie le cas dans l'étude de Poldermans: la mortalité du groupe recevant des bêta-bloquants à long terme est de 7.5% contre 18% dans le groupe de contrôle et 3% dans le groupe traité par les bêta-bloquants pour couvrir la période opératoire²⁷. En ce qui concerne l'ischémie silencieuse périopératoire, une étude récente n'a pas montré de différence entre les malades traités de façon chronique par les bêta-bloquants et ceux qui n'en reçoivent pas¹⁵. De même, dans une rétrospective de cas témoins les bêta-bloquants ne semblent pas exercer un effet indépendant sur la mortalité cardiovasculaire⁴⁵.

Plusieurs études des complications cardiovasculaires de l'anesthésie et de la chirurgie contiennent des informations sur les malades recevant des bêta-bloquants à long terme. Ces études ne montrent généralement pas de protection⁴⁵⁻⁵⁰. Il y a là une différence dont les causes ne sont pas claires: il peut s'agir d'une conséquence de la "up-regulation" des récepteurs bêta-adrénergiques qui diminuerait la protection contre l'augmentation de la fréquence cardiaque⁵¹. Il est aussi possible que le seuil ischémique soit diminué au cours de l'administration chronique de bêta-bloquants: une fréquence cardiaque moindre suffirait alors à entraîner une ischémie⁵².

Conclusions

Les bêta-bloquants sont la solution logique au problème des complications cardiaques de l'anesthésie et de la chirurgie, comme il le sont pour les coronariens en dehors du milieu chirurgical. De nombreuses études suggèrent une diminution du risque cardiaque, mais à l'exception des malades avec ischémie réversible, des doutes subsistent quant à leur efficacité et cela explique pourquoi leur utilisation reste modeste. Il persiste aussi la crainte d'hypotension périopératoire, ainsi que le risque d'aggravation d'une insuffisance cardiaque latente. Bien que les bêta-bloquants soient maintenant utilisés avec succès dans le traitement au long cours de l'insuffisance cardiaque, leur introduction est toujours très progressive⁵³, commençant avec des doses beaucoup plus faibles que celles utilisées en début de traitement chez l'hypertendu ou le coronarien, ou pour couvrir la période périopératoire. Si les bêta-bloquants sont introduits avant la chirurgie il est probablement prudent de commencer leur administration plusieurs jours avant l'opération, en évitant les malades avec insuffisance cardiaque.

Pour les malades traités à long terme par les bêta-bloquants, le traitement doit être continué,

mais il faut être particulièrement vigilant car ces malades ne sont probablement pas protégés contre les complications cardiaques en chirurgie non-cardiaque. Il est possible qu'ils puissent bénéficier d'une augmentation de leur médication. Cependant il n'existe actuellement aucune donnée à cet effet.

REFERENCES

1. Prys-Roberts C, Foex P, Biro GP, Roberts JG. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. V. Adrenergic beta-receptor blockade. *Br J Anaesth* 1973;45(7):671-81.
2. Prys-Roberts C, Roberts JG, Foex P, Clarke TN, Bennett MJ, Ryder WA. Interaction of anesthesia, beta-receptor blockade, and blood loss in dogs with induced myocardial infarction. *Anesthesiology* 1976;45(3):326-9.
3. Roberts JG, Foex P, Clarke TN, Prys-Roberts C, Bennett MJ. Haemodynamic interactions of high-dose propranolol pretreatment and anaesthesia in the dog. II: The effects of acute arterial hypoxaemia at increasing depths of halothane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1976;48(5):403-10.
4. Clarke TN, Foex P, Roberts JG, Saner CA, Bennett MJ. Circulatory responses of the dog to acute isovolumic anaemia in the presence of high-grade adrenergic beta-receptor blockade. *Br J Anaesth* 1980;52(3):337-41.
5. Leone BJ, Lehot JJ, Francis CM, Cutfield GR, Foex P. Beta-blockade reverses regional dysfunction in ischemic myocardium. *Anesth Analg* 1987;66(7):607-14.
6. Stone JG, Foex P, Sear JW, Johnson LL, Khambatta HJ, Triner L. Risk of myocardial ischaemia during anaesthesia in treated and untreated hypertensive patients. *Br J Anaesth* 1988;61(6):675-9.
7. NCEPOD. Then and Now: The 2000 Report of the National Confidential Enquiry into Postoperative Deaths: The National Confidential Enquiry into Postoperative Deaths, 2001.
8. Mangano DT. Preoperative risk assessment: many studies, few solutions. Is a cardiac risk assessment paradigm possible? *Anesthesiology* 1995;83(5):897-901.
9. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, Li J, Tateo IM. Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Jama* 1992;268(2):233-9.
10. Devereaux PJ, Ghali WA, Gibson NE, et al. Physicians' recommendations for patients who undergo noncardiac surgery. *Clin Invest Med* 2000;23(2):116-23.
11. Palda VA, Detsky AS. Perioperative assessment and management of risk from coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1997;127(4):313-28.
12. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994;90(2):762-8.
13. Stone JG, Foex P, Sear JW, Johnson LL, Khambatta HJ, Triner L. Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients: effect of a single small oral dose of a beta-adrenergic blocking agent. *Anesthesiology* 1988;68(4):495-500.
14. Wallace A, Layug B, Tateo I, et al. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. McSPI Research Group. *Anesthesiology* 1998;88(1):7-17.
15. Sear JW, Foex P, Howell SJ. Effect of chronic intercurrent medication with beta-adrenoceptor blockade or calcium channel entry blockade on postoperative silent myocardial ischaemia. *Br J Anaesth* 2000;84(3):311-5.
16. Slogoff S, Keats AS. Does chronic treatment with calcium entry blocking drugs reduce perioperative myocardial ischemia? *Anesthesiology* 1988;68(5):676-80.
17. Raby KE, Goldman L, Creager MA, et al. Correlation between preoperative ischemia and major cardiac events after peripheral vascular surgery. *N Engl J Med* 1989;321(19):1296-300.
18. Raby KE, Barry J, Creager MA, Cook EF, Weisberg MC, Goldman L. Detection and significance of intraoperative and postoperative myocardial ischemia in peripheral vascular surgery. *Jama* 1992;268(2):222-7.
19. Higham H, Sear JW, Neill F, Sear YM, Foex P. Peri-operative silent myocardial ischaemia and long-term adverse outcomes in non-cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 2001;56(7):630-7.
20. ISIS-1. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2(8498):57-66.
21. Owen A. Intravenous beta blockade in acute myocardial infarction. Should be used in combination with thrombolysis. *Bmj* 1998;317(7153):226-7.
22. Parsons RW, Jamrozik KD, Hobbs MS, Thompson PL, Thompson DLctTPL. Early identification of patients at low risk of death after myocardial infarction and potentially suitable for early hospital discharge. *Bmj* 1994;308(6935):1006-10.
23. Turi ZG, Braunwald E. The use of beta-blockers after myocardial infarction. *Jama* 1983;249(18):2512-6.
24. Woods KL, Ketley D, Lowy A, et al. Beta-blockers and antithrombotic treatment for secondary prevention after acute myocardial infarction. Towards an understanding of factors influencing clinical practice. The European Secondary Prevention Study Group. *Eur Heart J* 1998;19(1):74-9.
25. Pasternack PF, Imparato AM, Baumann FG, et al. The hemodynamics of beta-blockade in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation* 1987;76(3 Pt 2):III1-7.
26. Yeager RA, Moneta GL, Edwards JM, Taylor LM, McConnell DB, Porter JM. Reducing perioperative myocardial infarction following vascular surgery. The potential role of beta-blockade. *Arch Surg* 1995;130(8):869-72; discussion 872-3.
27. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(24):1789-94.

28. 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(23):1713-20.
29. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery. *European heart journal* 2001;22(15):1353-8.
30. Vanzetto G, Machecourt J, Blendea D, et al. Additive value of thallium single-photon emission computed tomography myocardial imaging for prediction of perioperative events in clinically selected high cardiac risk patients having abdominal aortic surgery. *Am J Cardiol* 1996;77(2):143-8.
31. Mamode N, Docherty G, Lowe GD, et al. The role of myocardial perfusion scanning, heart rate variability and D-dimers in predicting the risk of perioperative cardiac complications after peripheral vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22(6):499-508.
32. Eagle K-A, Berger P-B, Calkins H, et al. 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). *J Am Coll Cardiol* 2002;39(3):542-53.
33. Cucchiara RF, Benefiel DJ, Matteo RS, DeWood M, Albin MS. Evaluation of esmolol in controlling increases in heart rate and blood pressure during endotracheal intubation in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 1986;65(5):528-31.
34. Magnusson J, Thulin T, Werner O, Jarhult J, Thomsson D. Haemodynamic effects of pretreatment with metoprolol in hypertensive patients undergoing surgery. *Br J Anaesth* 1986;58(3):251-60.
35. Jakobsen C-J, Bille S, Ahlburg P, Rybro L, Hjortholm K, Andresen EB. Perioperative metoprolol reduces the frequency of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Surgery* 1997;11(6):746-751.
36. Bayliff CD, Massel DR, Incelet RI, et al. Propranolol for the prevention of postoperative arrhythmias in general thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1999;67(1):182-6.
37. 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(3):477-82.
38. Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E, et al. Beneficial effects from beta-adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1999;91(6):1674-86.
39. Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, Urquhart BL, Kligfield P. Postoperative prophylactic administration of beta-adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. *Anesth Analg* 2000;90(6):1257-61.
40. Slogoff S, Keats AS. Does chronic treatment with calcium entry blocking drugs reduce perioperative myocardial ischemia? *Anesthesiology* 1988;68(5):676-80.
41. Mangano DT. Effects of acadesine on myocardial infarction, stroke, and death following surgery. A meta-analysis of the 5 international randomized trials. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *JAMA the journal of the American Medical Association* 1997;277(4):325-32.
42. Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, et al. Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology* 2002;96(2):323-9.
43. Kaneko T, Saito Y, Hikawa Y, Yasuda K, Makita K. Dose-dependent prophylactic effect of nicorandil, an ATP-sensitive potassium channel opener, on intra-operative myocardial ischaemia in patients undergoing major abdominal surgery. *British journal of anaesthesia* 2001;86(3):332-7.
44. Ten Broecke PW, De Hert SG, Mertens E, Adriaensen HF. Effect of preoperative beta-blockade on perioperative mortality in coronary surgery. *British journal of anaesthesia* 2003;90(1):27-31.
45. Sear JW, Howell SJ, Sear YM, Yeates D, Goldacre M, Foex P. Intercurrent drug therapy and perioperative cardiovascular mortality in elective and urgent/emergency surgical patients. *Br J Anaesth* 2001;86(4):506-12.
46. Hollenberg M, Mangano DT, Browner WS, London MJ, Tubau JF, Tateo IM. Predictors of postoperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Jama* 1992;268(2):205-9.
47. Browner WS, Li J, Mangano DT. In-hospital and long-term mortality in male veterans following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Jama* 1992;268(2):228-32.
48. Badner NH, Knill RL, Brown JE, Novick TV, Gelb AW. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1998;88(3):572-8.
49. Lee TH. Reducing cardiac risk in noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1999;341(24):1838-40.
50. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *Jama* 2001;285(14):1865-73.
51. Yndgaard S, Lippert FK, Berthelsen PG. Are patients chronically treated with beta 1-adrenoceptor antagonists in fact beta-blocked? *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 1997;11(1):32-6.
52. Tzivoni D, Medina A, David D, Barzilai Y, Brunel P. Effect of metoprolol in reducing myocardial ischemic threshold during exercise and during daily activity. *American journal of cardiology* 1998;81(6):775-7.
53. Gottlieb SS, Fisher ML, Kjekshus J, et al. Tolerability of beta-blocker initiation and titration in the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002;105(10):1182-8.