- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:24:05

Lo studio POISE

(G Ital Cardiol 2008; 9 (12): 803-807)

Background. I trial sull'impiego dei betabloccanti nei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca hanno riportato risultati contrastanti. Scopo di questo studio randomizzato controllato, condotto nell'ambito di 190 ospedali di 23 paesi, è stato quello di valutare gli effetti della somministrazione perioperatoria di betabloccanti.

Metodi. 8351 pazienti con, o a rischio di, aterosclerosi e candidati a chirurgia non cardiaca sono stati assegnati a ricevere metoprololo succinato a lento rilascio (n = 4174) o placebo (n = 4177) sulla base di una procedura di randomizzazione computerizzata telefonica. Il trattamento ha avuto inizio 2-4 h prima dell'intervento chirurgico ed è proseguito per 30 giorni. I pazienti, gli operatori sanitari, coloro che hanno raccolto i dati e definito l'outcome erano all'oscuro dell'esito della randomizzazione. L'endpoint primario era costituito dalla combinazione di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale ed arresto cardiaco non fatale. L'analisi è stata eseguita secondo il principio dell'"intention-to-treat".

Risultati. Tutti gli 8351 pazienti sono stati inclusi nell'analisi; 8331 (99.8%) hanno completato il follow-up a 30 giorni. L'endpoint primario si è verificato più raramente nel gruppo trattato con metoprololo (n = 244, 5.8%) rispetto al gruppo di controllo (n = 290, 6.9%) (hazard ratio 0.84, IC 95% 0.70-0.99; p = 0.0399). Meno pazienti trattati con metoprololo hanno presentato un infarto miocardico (n = 176, 4.2%) rispetto al gruppo di controllo (n = 239, 5.7%) (hazard ratio 0.73, IC 95% 0.60-0.89; p = 0.0017). Tuttavia, si sono verificati più decessi nel gruppo trattato con metoprololo (n = 129, 3.1%) rispetto al gruppo di controllo (n = 97, 2.3%) (hazard ratio 1.33, IC 95% 1.03-1.74; p = 0.0317). Nel gruppo trattato con metoprololo è stato riscontrato un maggior numero di ictus (n = 41, 1.0%) rispetto al gruppo di controllo (n = 19, 0.5%) (hazard ratio 2.17, IC 95% 1.26-3.74; p = 0.0053).

Conclusioni. I risultati evidenziano il rischio associato alla somministrazione perioperatoria di betabloccanti e sottolineano la necessità di condurre altri studi randomizzati di ampie dimensioni. Sembra poco probabile che i pazienti siano disposti ad accettare i rischi derivanti dall'impiego del metoprololo a lento rilascio in fase perioperatoria. [Lancet 2008; 371: 1839-47]

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Fabrizio Rolfo

S.C. di Cardiologia
A.O. S. Croce e Carle
Via M. Coppino, 26
12100 Cuneo
E-mail:
rolfo.f@ospedale.cuneo.it

Dr. Claudio Cavallini

S.C. di Cardiologia
Ospedale S. Maria
della Misericordia
Piazzale G. Menghini
San Sisto
06156 Perugia
E-mail: clcaval@tin.it

Il punto di vista di Fabrizio Rolfo e Marco Bobbio*

Il trial POISE[1] è il primo grande studio randomizzato e controllato che ha valutato una strategia farmacologica per la riduzione degli eventi cardiovascolari perioperatori: fornisce nuovi elementi nella valutazione dei pazienti da avviare alla chirurgia e conferma che le linee guida non devono essere interpretate in modo schematico e acritico. In questo studio multicentrico, condotto in doppio cieco e controllato con placebo, sono stati analizzati gli effetti della somministrazione di un betabloccante a rilascio controllato (metoprololo succinato) in pazienti con e a rischio di malattia aterosclerotica da sottoporre a chirurgia non cardiaca, valutando l'incidenza a 30 giorni di complicanze cardiovascolari e non (mortalità totale, morte cardiovascolare, morte non cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, arresto cardiaco non fatale e ictus cerebrale). I risultati evidenziano un beneficio del metoprololo succinato in termini di riduzione di infarti miocardici fatali (hazard ratio [HR] 0.73, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.60-0.89) e non fatali (HR 0.70, IC 95% 0.57-0.86), delle procedure di rivascolarizzazione (rischio relativo [RR] 0.41, IC 95% 0.20-0.82) a scapito di un aumento della mortalità totale (HR 1.33, IC 95% 1.03-1.74), degli ictus cerebrali (HR 2.17, IC 95% 1.26-3.74), delle ipotensioni (RR 1.55, IC 95% 1.38-1.74) e delle bradicardie significative (RR 2.74, IC 95% 2.19-3.43).

Come suggerito dagli stessi autori, la somministrazione acuta di betabloccanti ad alte dosi nel perioperatorio si associa a benefici, ma anche a potenziali rischi. Tali risultati appaiono sicuramente destinati a riaccendere il contrasto di opinioni sull'effettivo ruolo della terapia betabloccante nel perioperatorio ed a far riconsiderare le raccomandazioni per l'utilizzo di tale terapia, come formulate dalle ultime linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association[2] del 2007.

*S.C. di Cardiologia, A.O. S. Croce e Carle, Cuneo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:24:05

Come tutti i dati della ricerca scientifica "correttamente condotta", anche i risultati dello studio POISE ci permettono di progredire nella conoscenza. Si tratta infatti di uno studio metodologicamente corretto, che ha coinvolto un elevato numero di pazienti e che aggiunge dati importanti a quanto il mondo scientifico già conosce.

I dati finora disponibili si basavano su studi di esigue dimensioni (11 studi, per un totale di 866 pazienti), con una bassa incidenza di eventi totali, che non dimostravano un significativo impatto della terapia sul numero totale di decessi, ma suggerivano una riduzione nel numero di morti per causa cardiaca e di infarti miocardici non fatali[3-7] e su metanalisi che, seppure influenzate prevalentemente dai risultati dallo studio di Poldermans et al.[4] (interrotto precocemente per eccesso di beneficio nel gruppo in trattamento attivo), confermavano una riduzione della mortalità per cause cardiache del 2-12% (mantenuta a lungo termine), del numero di infarti miocardici e dei periodi di ischemia perioperatori, con un effetto sostanzialmente neutro sulla mortalità totale[8,9]. Tali dati nel complesso suggerivano l'efficacia di regimi terapeutici instaurati alcuni giorni prima dell'intervento a dosi inizialmente basse e titolate in base alla risposta emodinamica.

Nello studio POISE è stata invece utilizzata la formulazione a lento rilascio del metoprololo al dosaggio di 200 mg. Questo regime terapeutico risulta 2-8 volte superiore a quelli raccomandati all'inizio della terapia in contesti diversi, come l'ipertensione arteriosa (25-100 mg/die) e lo scompenso cardiaco (12.5-25 mg/die). Com'è noto in Italia è commercializzato solo il metoprololo tartrato a dosaggio di 100 o 200 mg in forma a rilascio ritardato.

Inoltre la prima dose del farmaco è stata somministrata appena 2-4 h prima dell'intervento. È stato suggerito che la differenza nei risultati rispetto ai precedenti studi possa essere attribuita all'effetto di stabilizzazione della placca aterosclerotica da parte del betabloccante, verosimilmente correlato a proprietà antinfiammatorie di questi farmaci, che si renderebbe evidente solo dopo un utilizzo protratto. Da ciò l'importanza dell'inizio della terapia a congrua distanza dall'intervento[10].

Anche la frequenza cardiaca minima utilizzata come criterio per la somministrazione di metoprololo nel POISE (50 b/min) risulta sostanzialmente inferiore a quella definita dalle linee guida quale obiettivo della terapia betabloccante (frequenza cardiaca a riposo di 60 b/min).

La lettura del POISE ci fa riflettere sul fatto che il percorso decisionale clinico e terapeutico debba essere individualizzato, in base alle caratteristiche del singolo paziente. Le linee guida sono sicuramente formidabili strumenti per ottimizzare ed uniformare i processi di diagnosi e cura, ma possono non prendere in considerazione il singolo paziente con caratteristiche specifiche, che spesso portano a modificare le decisioni cliniche.

I dati del POISE, in linea con i risultati di un precedente studio condotto sempre con metoprololo in pazienti sottoposti a chirurgia vascolare[11], dimostrano i potenziali rischi e benefici del metoprololo succinato nella riduzione di endpoint importanti. Per valutare l'entità degli effetti terapeutici e avversi abbiamo sintetizzato nella Tabella 1 i valori di NNT (numero di pazienti da trattare) e di NNH (numero di pazienti da trattare per ottenere un effetto avverso): sulla base di questi dati risulta necessario trattare 91 pazienti per evitare un endpoint primario (morte cardiaca, infarto miocardico non fatale, arresto cardiaco non fatale), 67 per evitare un infarto miocardico fatale e non, 143 per evitare un nuovo caso di fibrillazione atriale. Per contro si può indurre un decesso trattando 125 pazienti, un ictus fatale trattandone 200 e un ictus non fatale trattandone 333. Più frequentemente sono stati riscontrati casi di ipotensione e bradicardia il cui NNH è nettamente inferiore (rispettivamente 19 e 24). Peraltro, l'ipotensione giustifica solo un terzo delle morti totali e meno del 15% degli ictus cerebrali. L'aumento della mortalità totale nel gruppo trattato con metoprololo succinato viene infatti ascritto ad un aumento dell'incidenza di sepsi e di infezioni. Questi eventi vengono spiegati con un ritardo nel riconoscimento dei segni/sintomi di infezione e all'inibizione dei meccanismi di compenso indotti dal betabloccante.

In conclusione, lo studio POISE mette in evidenza quali siano gli eventi gravi che possono essere favoriti dall'uso in acuto dei betabloccanti (ictus, scompenso) e quali siano invece quelli facilmente controllabili (ipotensione e bradicardia), indicandoci di non prescrivere

Tabella 1. Confronto tra effetti favorevoli e avversi del trattamento preoperatorio con metoprololo succinato.

	Metoprololo (%)	Placebo (%)	ARR	NNT
A favore di metoprololo				
Endpoint composito	58	69	11	91
Infarto miocardico	42	57	15	67
Infarto miocardico non fatale	36	51	15	67
Rivascolarizzazione	3	6	3	333
Fibrillazione atriale	22	29	7	143
				NNH
Contro metoprololo				
Morte totale	31	23	8	125
Ictus	10	5	5	200
Ictus non fatale	6	3	3	333
Scompenso	32	28	4	250
Ipotensione	150	97	53	19
Bradicardia	66	24	42	24

ARR = riduzione del rischio assoluto; NNH = numero di pazienti da trattare per ottenere un effetto avverso; NNT = numero di pazienti da trattare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:24:05

routinariamente questi farmaci a tutti i pazienti prima di un intervento, ma di porre attenzione ai rischi (peraltro già noti) dei betabloccanti. Una strategia terapeutica alternativa viene suggerita da Fleisher e Poldermans[10] nel loro commento editoriale: i betabloccanti a bassa dose, titolati in base agli effetti emodinamici e iniziati almeno 7 giorni prima dell'intervento, si associano ad un rapporto rischio/beneficio favorevole. In caso di tachicardia, questi farmaci possono essere iniziati nel postoperatorio una volta individuate e corrette le alterazioni potenzialmente responsabili (emorragia, ipovolemia, inadeguato controllo del dolore, infezioni), in particolare nei pazienti ad alto rischio (con malattia coronarica nota o sospetta).

Bibliografia

1. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al, for the POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 1839-47.
2. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). J Am Coll Cardiol 2007; 50: e159-e241.
3. Brady AR, Gibbs JR, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR, for the POBBLE Trial Investigators. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. J Vasc Surg 2005; 41: 602-9.
4. 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: 1789-94.
5. Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, Urquhart BL, Klingfield P. Postoperative prophylactic administration of beta-adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. Anesth Analg 2000; 90: 1257-61.
6. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med 1996; 335: 1713-20.
7. Wallace A, Layug B, Tateo I, et al. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia, McSPI Research Group. Anesthesiology 1998; 88: 7-17.
8. Stevens RD, Burri H, Tramer MR. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. Anesth Analg 2003; 97: 623-33.
9. McGory ML, Maggard MA, Ko CY. A meta-analysis of perioperative beta blockade: what is the actual risk reduction? Surgery 2005; 138: 171-9.
10. Fleisher LA, Poldermans D. Perioperative beta blockade: where do we go from here? Lancet 2008; 371: 1813-4.
11. Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. Am Heart J 2006; 152: 983-90.

Il punto di vista di Fabio Angeli e Claudio Cavallini*

L'infarto miocardico acuto e l'angina instabile sono le principali cause di mortalità dopo un intervento chirurgico[1]. La mortalità nel periodo postoperatorio può raggiungere un'incidenza pari al 5% nei soggetti definiti ad "alto rischio" per la presenza di una malattia coronarica preesistente[2,3].

Diversi meccanismi sono stati chiamati in causa per spiegare l'elevato tasso di mortalità durante e dopo un intervento chirurgico[4-7]: un aumento della risposta infiammatoria con conseguente maggior propensione alla rottura di placca ed alla trombosi, modificazioni del tono simpatico e del rilascio di catecolamine, nonché un'aumentata richiesta di ossigeno da parte del miocardio durante lo "stress" dell'intervento[4-7].

I diversi meccanismi d'azione dei betabloccanti sul consumo miocardico di ossigeno, sulla riduzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa rappresentano il presupposto razionale per il loro impiego nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari (CV) maggiori nel periodo peri- e postoperatorio.

Oltre agli effetti puramente emodinamici, la terapia con betabloccanti ha anche dimostrato una spiccata capacità nel prevenire gli eventi aritmici, nel ridurre la produzione di radicali liberi, nel modulare l'attività delle metalloproteasi e nello stabilizzare i processi infiammatori a livello della placca aterosclerotica[7-9].

Le evidenze sperimentali sono state poi confortate negli ultimi anni anche da dati epidemiologici e dai risultati di diversi trial clinici condotti in pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca: i dati più convincenti provengono da un trial clinico randomizzato che ha confrontato il bisoprololo con il placebo (terapia convenzionale) in pazienti sottoposti a chirurgia vascolare e definiti ad alto rischio CV per l'evidenza di ischemia inducibile a test funzionali[10]. I pazienti randomizzati a bisoprololo iniziavano il trattamento betabloccante una settimana prima dell'intervento con dosi atte a mantenere una frequenza cardiaca <60 b/min nel periodo pre- e postoperatorio[10]. Sia la mortalità CV che l'infarto del miocardio durante un follow-up di 30 giorni sono risultati nettamente inferiori nel gruppo trattato con betabloccanti rispetto al placebo (3.4 vs 17% per la mortalità CV e 0 vs 17% per l'infarto del miocardio).

Risultati analoghi sono stati evidenziati anche a medio termine da Mangano et al.[11]: 200 pazienti ad alto rischio CV per presenza di coronaropatia documentata o con storia di cardiopatia ischemica sono stati randomizzati a terapia usuale (101 pazienti) o ad atenololo (99 pazienti); durante un follow-up di 6 mesi si è osservata una più bassa incidenza di mortalità sia per tutte le cause che per cause CV.

*S.C. di Cardiologia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:24:05

Tali evidenze hanno giustificato l'inserimento in classe di evidenza I da parte delle ultime linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association della terapia con betabloccanti in pazienti ad alto rischio CV da sottoporre a chirurgia non cardiaca[12].

La recente pubblicazione dei risultati del trial clinico POISE ha messo però in discussione la sicurezza della terapia con betabloccanti ed aperto un'accesa diatriba scientifica riguardo al loro utilizzo in pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca[13].

Nello studio POISE[13] 8351 pazienti definiti a rischio CV intermedio o alto sono stati randomizzati a ricevere placebo o metoprololo; la terapia con betabloccante è stata instaurata tra le 2-4 h precedenti l'intervento chirurgico e mantenuta per i 30 giorni seguenti.

Mentre l'incidenza dell'endpoint primario durante i primi 30 giorni del decorso postoperatorio (endpoint composito di morte CV, infarto miocardico non fatale ed arresto cardiaco non fatale) è risultata significativamente inferiore nel gruppo randomizzato a metoprololo rispetto al placebo (5.8 vs 6.9%, p = 0.04), il tasso di mortalità per tutte le cause (3.1 vs 2.3%, p = 0.03) e l'incidenza di ictus (1.0 vs 0.5%, p = 0.005) sono risultati più alti nel gruppo randomizzato alla terapia sperimentale.

A livello epidemiologico, seppur il meccanismo non sia ben chiaro, il maggior contributo all'aumento della mortalità nel gruppo randomizzato a metoprololo sembra essere legato ad una maggiore incidenza di sepsi. Le spiegazioni offerte dagli autori necessitano di maggiori riscontri scientifici perché solo speculativa deve essere considerata la possibile associazione tra ipotensione mediata dalla terapia con metoprololo e la maggiore propensione a sviluppare fenomeni infettivi; ancora più artificiosa sembra essere la possibile riduzione della risposta infiammatoria mediata dalla terapia con betabloccanti e la minor capacità dei clinici a riconoscere stati infettivi per la capacità del betabloccante di mascherare tali condizioni per la riduzione della frequenza cardiaca.

Lo studio POISE merita naturalmente ampio dibattito soprattutto perché rappresenta il più grande trial finora realizzato per verificare l'efficacia nel prevenire le complicanze CV maggiori da parte della terapia con betabloccanti in pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca. Tutti gli altri trial clinici finora pubblicati, infatti, comprendono un numero di pazienti che risulta pari a circa un quarto di quelli randomizzati nel solo studio POISE (2256 vs 8351).

Aspetti di criticità dello studio che meritano approfondimenti sono essenzialmente tre di cui il primo riguarda la selezione dei pazienti. I soggetti randomizzati nello studio sono stati definiti come soggetti con "medio-alto" rischio CV per la presenza di almeno uno dei seguenti criteri: a) storia di coronaropatia, b) vasculopatia periferica, c) pregresso ictus, d) ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei 3 anni precedenti, oppure per la presenza di almeno tre fattori di rischio tra cui il diabete, l'età >70 anni o valori di creatinina >175 μmol/l.

Seppur i criteri di inclusione possano identificare correttamente pazienti con un profilo di rischio CV elevato, il rischio di base (stimato dal tasso di eventi nel gruppo di controllo) è risultato molto basso (2.3%) e nettamente inferiore ad altri trial clinici randomizzati che hanno invece dimostrato una chiara superiorità della terapia con betabloccante rispetto al placebo[10,11]. Nello studio di Poldermans et al.[10] infatti il tasso di eventi nel gruppo di controllo è risultato pari al 17% ed in quello di Mangano et al.[11] è risultato pari al 22.7%.

Secondo aspetto da considerare è la modalità ed i tempi di somministrazione della terapia con betabloccanti; tale terapia è stata instaurata solo dalle 2 alle 4 h prima dell'intervento e con dosi abbastanza aggressive soprattutto per pazienti mai trattati con betabloccanti: dopo una dose iniziale di 100 mg eventualmente ripetibile dopo 6 h in caso di frequenza cardiaca >80 b/min, i pazienti continuavano un dosaggio di 200 mg ogni 24 h per 30 giorni. Tale schema di trattamento è assai differente da quello in uso nella pratica clinica (si pensi alla meticolosa titolazione del farmaco nei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra) ed espone il paziente ad un rischio importante di fenomeni ipotensivi proprio durante l'intervento e nel postoperatorio.

Ultimo aspetto, ma non per importanza, è l'alta prevalenza sia nel gruppo randomizzato a metoprololo che in quello a placebo di pazienti con storia di pregresso ictus (14.8 vs 15.4%) o attacco ischemico transitorio (10.6 vs 10.5%): tali pazienti sono naturalmente più predisposti all'insorgenza di un nuovo evento ischemico cerebrale per inappropriato calo pressorio eventualmente mediato dalla terapia con betabloccanti.

I risultati dello studio POISE[13] quindi non compromettono le indicazioni suggerite dalle attuali linee guida che raccomandano l'utilizzo dei betabloccanti nei pazienti da sottoporre a chirurgia non cardiaca con cardiopatia ischemica nota (classe di evidenza I) o con rischio CV elevato definito da un "revised cardiac risk index score" ≥3 anche senza evidenza di cardiopatia ischemica (classe IIa). Aspetti che in futuro dovranno essere chiariti riguardano il corretto "timing" di inizio della terapia betabloccante e quale tipo di betabloccante debba essere preferito.

Bibliografia

1. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. Anesthesiology 1990; 72: 153-84.
2. 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.
3. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. CMAJ 2005; 173: 627-34.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:24:05

4. Zaugg M, Schaub MC, Foex P. Myocardial injury and its prevention in the perioperative setting. Br J Anaesth 2004; 93: 21-33.
5. Dawood MM, Gutpa DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. Int J Cardiol 1996; 57: 37-44.
6. Cohen MC, Aretz TH. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. Cardiovasc Pathol 1999; 8: 133-9.
7. London MJ, Zaugg M, Schaub MC, Spahn DR. Perioperative beta-adrenergic receptor blockade: physiologic foundations and clinical controversies. Anesthesiology 2004; 100: 170-5.
8. Yeager MP, Fillinger MP, Hettleman BD, Hartman GS. Perioperative beta-blockade and late cardiac outcomes: a complementary hypothesis. J Cardiothorac Vasc Anesth 2005; 19: 237-41.
9. Zaugg M, Schaub MC, Pasch T, Spahn DR. Modulation of beta-adrenergic receptor subtype activities in perioperative medicine: mechanisms and sites of action. Br J Anaesth 2002; 88: 101-23.
10. 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: 1789-94.
11. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med 1996; 335: 1713-20.
12. 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). Circulation 2007; 116: 1971-96.
13. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al, for the POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 1839-47.