

Terapia betabloccante e riduzione del rischio nella chirurgia non cardiaca

Enrico Passamonti, Salvatore Pirelli

Divisione di Cardiologia, Azienda "Istituti Ospitalieri", Cremona

Key words:

**Beta-blocker therapy;
Ischemic heart disease.**

Cardiovascular complications are important causes of morbidity and mortality with major non-cardiac procedures. Preoperative cardiac evaluation aims at assessing the patient's clinical risk profile in order to provide the more cost-effective strategy to reduce the risk of cardiac complications. Among different ways to reduce the incidence of perioperative cardiac complications, compelling evidence comes from the use of beta-blockers: in the absence of absolute contraindications, beta-blocker therapy should be administered to all patients at intermediate-high risk for coronary events who have to undergo noncardiac surgery. Even if the number of patients enrolled in these studies is relatively small, the use of beta-blockers before noncardiac surgery has been shown to be associated with a significant reduction in major cardiac events so that this therapy may reduce the need for additional noninvasive tests in some groups of patients. Coronary angiography and revascularization should have the same indications as if performed in the nonoperative setting.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (2): 96-101)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto l'11 dicembre 2002; nuova stesura il 27 gennaio 2003; accettato il 28 gennaio 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Enrico Passamonti

Via della Ceramica, 5
26100 Cremona

E-mail:

epassamonti@tin.it

Le complicanze cardiache continuano a rappresentare una frequente causa di mortalità e morbilità nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia non cardiaca raggiungendo un'incidenza anche del 30%¹ negli interventi di chirurgia vascolare, considerati a maggior rischio. Nonostante i progressi delle tecniche chirurgiche e delle procedure anestesologiche abbiano potenzialmente ridotto i rischi associati all'intervento, il progressivo aumento dell'età media della popolazione ha determinato una più alta percentuale di pazienti anziani con patologia coronarica avanzata o latente, e quindi a più alto rischio, che afferiscono alla sala operatoria.

Ruolo della valutazione cardiologica: la riduzione del rischio

La consulenza cardiologica, intesa come scambio di opinioni tra il cardiologo, il chirurgo e l'anestesista, deve focalizzare il profilo di rischio del singolo paziente destinato ad un determinato intervento chirurgico con l'obiettivo di indicare la migliore strategia di riduzione del rischio di eventi perioperatori.

Se il problema di una corretta stratificazione del rischio è stato affrontato da anni e trova nelle attuali linee guida delle associazioni americane² e nella rassegna di Mori e

Zuppiroli³ una "summa" completa ed efficace, la sfida sulla migliore strategia per la riduzione delle complicanze ischemiche sembra aver trovato una soluzione solo negli ultimi tempi.

In prima istanza la soluzione più efficace al problema potrebbe sembrare l'estensione di un approccio interventistico (rivascolarizzazione miocardica). Il bypass aortocoronarico tuttavia comporta di per sé dei rischi e pertanto è intuibile che un allargamento delle indicazioni potrebbe essere svantaggioso in termini di rapporto costo/beneficio. L'intervento può essere raccomandato solo nei pazienti per i quali è prevedibile un beneficio prognostico a lungo termine (malattia del tronco comune, dei tre vasi con disfunzione ventricolare sinistra), nei quali andrebbe eseguito comunque e non solo in relazione all'intervento di chirurgia non cardiaca, come dimostrato dall'analisi di Eagle et al.⁴ su oltre 3000 pazienti del database del CASS.

Non esistono studi randomizzati relativi all'effetto protettivo dell'angioplastica coronarica sugli eventi ischemici perioperatori; questo può essere solo ragionevolmente presunto sulla base di uno studio ancillare del BARI di confronto con bypass aortocoronarico su 501 pazienti multivasali sintomatici rivascolarizzati e successivamente sottoposti a chirurgia non cardiaca (intervallo medio di 29 mesi) in cui è stata dimo-

strata una mortalità comparabile con i pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico⁵. È attualmente in corso lo studio CARP che si propone di valutare i benefici sulla mortalità a lungo termine della rivascolarizzazione miocardica (sia chirurgica che percutanea) rispetto alla terapia medica nei pazienti candidati a chirurgia vascolare⁶.

Circoscritto il ruolo della rivascolarizzazione miocardica ad un numero molto limitato di situazioni, i possibili interventi che si possono mettere in atto per ridurre la frequenza o la gravità delle complicanze sono riconducibili in sostanza a due opzioni: lo stretto follow-up postoperatorio e l'adeguamento della terapia medica.

Può essere rilevante selezionare i pazienti che possono beneficiare di una più stretta sorveglianza cardiologica postoperatoria in quanto l'infarto perioperatorio decorre di solito nelle primissime giornate e spesso in forma silente. Nei pazienti con rischio clinico medio-alto di complicanze cardiache sono raccomandabili l'esecuzione dell'elettrocardiogramma subito dopo l'intervento e ogni 24 ore per i primi 2 giorni e il dosaggio della troponina delle 24 ore dopo l'intervento ed in quarta giornata. Lo stesso controllo potrebbe essere esteso anche ai pazienti che non hanno storia di coronaropatia nota ma che manifestano segni di disfunzione ventricolare sinistra durante l'intervento⁷.

Per quanto riguarda la terapia medica più idonea nella prevenzione degli eventi ischemici, gli studi randomizzati sono pochissimi: in particolare non ci sono evidenze a favore di un uso profilattico dei calcioantagonisti, i nitrati restano indicati nei pazienti con angina, ma possono essere potenzialmente dannosi se utilizzati di routine, a causa dell'effetto ipotensivo che può sommarsi all'ipovolemia o alla vasodilatazione che intercorrono durante l'intervento². Dai pochi studi relativi agli alfa₂-agonisti emergono iniziali dati positivi sulla riduzione degli eventi maggiori nei pazienti ipertesi con storia di coronaropatia, ma è necessario attendere ulteriori conferme. Gli unici farmaci supportati da evidenze incontestabili nella riduzione del rischio operatorio sono i betabloccanti.

Impiego della terapia betabloccante

Razionale. L'ischemia e l'infarto perioperatori spesso riconoscono meccanismi fisiopatologici diversi dalla trombosi coronarica che potrebbero non trarre beneficio da una procedura di rivascolarizzazione meccanica. In questi pazienti il meccanismo patogenetico più frequente è infatti riconducibile alla discrepanza tra un'umentata richiesta miocardica di ossigeno, legata ad un'umentata stimolazione adrenergica (stato ipertensivo, aumento della frequenza), ed un ridotto apporto dovuto ad anemizzazione, ipossiemia, ipotensione farmacologica, vasospasmo, alterazione della volemia.

Sulla base di questa premessa fisiopatologica risulta evidente il ruolo chiave dei betabloccanti che agiscono proprio determinando una riduzione del consumo miocardico di ossigeno tramite una riduzione della frequenza cardiaca (che comporta anche un aumento del tempo di perfusione coronarica), della contrattilità miocardica e della pressione arteriosa.

Altri effetti favorevoli dei betabloccanti consistono nella prevenzione dei fenomeni di tossicità catecolaminica, mediata da un aumento di adenosinmonofosfato ciclico e da sovraccarico di calcio, che possono portare ad apoptosi cellulare. Può essere invocato anche un aspetto metabolico che è alla base del minor consumo di ossigeno legato allo "shift" dall'ossidazione prevalente degli acidi grassi non esterificati – proprio del muscolo cardiaco – all'ossidazione di glucosio, effetto indotto dal betabloccante. È noto anche l'effetto protettivo nei confronti delle aritmie maligne dovuto al blocco della stimolazione adrenergica che aumenta l'automaticità della cellula cardiaca e induce ipokaliemia determinando un pattern favorevole all'innesco di aritmie ventricolari.

L'efficacia clinica dei betabloccanti è ormai consolidata in molte categorie di pazienti. Nella fase acuta dell'infarto i pazienti trattati presentano complessivamente una riduzione significativa di mortalità del 14% che si concentra prevalentemente nel primo giorno di trattamento. Numerosi studi eseguiti nella fase post-acuta dell'infarto hanno documentato una riduzione di mortalità del 25% ed una significativa riduzione di recidive infartuali. I benefici si estendono anche ai pazienti con disfunzione ventricolare come dimostrato dal recente studio multicentrico CAPRICORN⁸ che ha arruolato 1959 pazienti con esiti recenti di infarto miocardico e frazione di eiezione < 40%, già in trattamento con ACE-inibitore. Durante un follow-up di 15 mesi, si sono registrate una riduzione di mortalità del 25%, di necessità di ospedalizzazione per scompenso del 14% e di reinfarto del 41%.

Riduzione del rischio perioperatorio. Anche nell'ambito dei pazienti che affrontano interventi di chirurgia non cardiaca, tra le diverse opzioni terapeutiche per la riduzione del rischio, una via nuova è stata aperta da questa "vecchia" classe di farmaci: i betabloccanti. Già alla fine degli anni '80⁹ era stata riportata una minore incidenza di ischemia in pazienti ipertesi trattati con betabloccante poco prima dell'intervento.

Il primo studio randomizzato sull'utilità di un betabloccante nella riduzione dell'ischemia perioperatoria comparve nel 1996¹⁰: vennero confrontati atenololo e placebo in 200 pazienti con storia di cardiopatia ischemica oppure con almeno due fattori di rischio (età > 65 anni, ipertensione, fumo, colesterolo totale > 240 mg/dl, diabete mellito). L'atenololo fu somministrato endovena, con un dosaggio di 5 mg, 30 min prima di entrare in sala operatoria a condizione che la frequenza cardiaca fosse > 55 b/min, la pressione arte-

riosa sistolica > 100 mmHg, non fossero evidenti segni di scompenso, di broncospasmo né blocco atrio-ventricolare di III grado; la stessa dose veniva ripetuta dopo 5 min se sussistevano le condizioni di partenza ed ancora subito dopo l'intervento. Dal primo giorno postoperatorio, fino alla dimissione, ai pazienti in trattamento con betabloccante furono somministrati 50 o 100 mg/die di atenololo a seconda della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Più dell'85% dei pazienti non interruppe la terapia betabloccante e più del 60% fu trattato con il dosaggio massimo. L'incidenza di ischemia miocardica nelle prime 48 ore dopo l'intervento, documentata con registrazione Holter continua a 3 derivazioni, mostrò nei pazienti trattati una riduzione del 50%; non vi fu invece una riduzione significativa degli eventi maggiori (morte cardiaca, infarto) durante il periodo intraospedaliero. Nel follow-up di 2 anni i pazienti in terapia betabloccante mostrano una riduzione della mortalità del 55% ($p < 0.02$) con un divario già marcato nei primi 6-8 mesi che poi restava stabile fino ai 2 anni. La riduzione degli eventi cardiaci totali fu del 48% a 2 anni ($p < 0.01$). Lo scarso impatto sugli eventi perioperatori nei pazienti trattati può essere attribuito alla bassa incidenza di eventi (3%) nella popolazione totale, che comprendeva pazienti con coronaropatia nota ma anche pazienti con soli fattori di rischio, ed all'ampio spettro di complessità degli interventi eseguiti.

Lo studio che evidenziò una ancora più significativa riduzione della mortalità nei pazienti in terapia betabloccante (bisoprololo) fu pubblicato 3 anni dopo¹¹. Si tratta di uno studio randomizzato, multicentrico che ha selezionato 1351 pazienti candidati a chirurgia vascolare maggiore. Di questi ne furono individuati 846 a rischio più elevato che presentavano uno o più delle seguenti caratteristiche: angina, pregresso infarto, insufficienza cardiaca in fase di compenso, terapia in atto per aritmie ventricolari, diabete mellito in trattamento, età > 70 anni, capacità funzionale bassa. Questo gruppo di pazienti fu sottoposto a test eco-dobutamina che risultò positivo in 173; di questi ne vennero

esclusi 61 perché già in terapia con betabloccante, perché presentavano controindicazioni assolute al farmaco o per forte sospetto di malattia trivale o del tronco comune della coronaria sinistra. I rimanenti 112 pazienti considerabili ad alto rischio (test eco-dobutamina positivo) prima di essere sottoposti all'intervento di chirurgia vascolare (alto rischio), vennero randomizzati a bisoprololo in aggiunta alla terapia standard (53 pazienti) o a sola terapia standard (59 pazienti). La terapia con bisoprololo venne iniziata almeno 1 settimana prima dell'intervento e continuata per 1 mese dopo l'intervento; la dose iniziale era di 5 mg/die aumentata a 10 mg nei casi in cui la frequenza cardiaca restava > 60 b/min. I risultati furono eclatanti perché mostrarono una netta differenza in termini di eventi a 30 giorni: mortalità 3.4 vs 17% e infarto miocardico 0 vs 17%. Il rischio relativo di eventi durante il periodo perioperatorio tra i pazienti trattati con bisoprololo confrontati con quelli a terapia standard fu di 0.09 (intervallo di confidenza 95% 0.02-0.37). Il divario per gli eventi totali raggiungeva una differenza del 91% a 30 giorni dall'intervento (Fig. 1)¹¹; lo studio fu interrotto precocemente per la marcata differenza di eventi tra i due gruppi.

È da sottolineare che lo studio aveva preso in esame pazienti ad elevato rischio coronarico candidati a chirurgia ad alto rischio in cui era prevedibile ottenere il massimo beneficio dall'impiego della terapia betabloccante.

I risultati ottenuti con l'impiego dei betabloccanti hanno portato a chiedersi fino a che punto fosse ancora necessaria una stratificazione "strumentale" del rischio e in quali pazienti il solo trattamento con questi farmaci non fosse di per sé sufficiente a ridurre con efficacia il rischio operatorio, ma fosse necessaria una procedura di rivascolarizzazione. Una frequenza di eventi del 3.4% è verosimilmente più bassa di quella legata all'esame emodinamico e ad una procedura di rivascolarizzazione associata.

Il DECREASE Study Group ha esaminato il significato prognostico addizionale dell'eco-dobutamina in

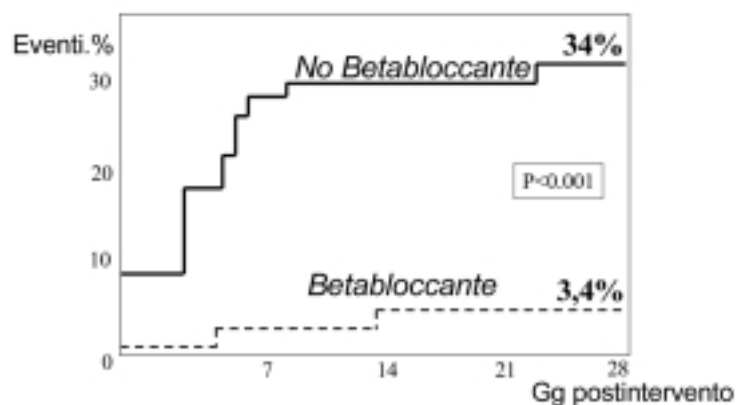


Figura 1. Curve di Kaplan-Meier degli eventi perioperatori (morte, infarto non fatale) nel primo mese dopo intervento di chirurgia non cardiaca in pazienti trattati e non trattati con terapia betabloccante. Da Poldermans et al.¹¹, modificata.

pazienti trattati (27%) o meno con betabloccante candidati a chirurgia vascolare maggiore¹²: furono considerati eventi la morte cardiaca e l'infarto non fatale a 30 giorni dall'intervento. Sono stati selezionati 1091 pazienti in base alla presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: angina, pregresso infarto, storia di insufficienza cardiaca, diabete mellito insulino-dipendente, età > 70 anni, aritmie ventricolari in trattamento, limitata capacità funzionale.

I pazienti con basso profilo di rischio (uno-due fattori di rischio) ebbero bassa incidenza di eventi cardiaci (0.9% trattati con betabloccante vs 3.0% non trattati) e l'eco-dobutamina dimostrò un valore prognostico addizionale minimo. In questo setting di pazienti pertanto sembra appropriato omettere l'esame o altri test aggiuntivi ed affidarsi al solo effetto protettivo dei betabloccanti.

Al contrario il test eco-dobutamina è risultato utile per stratificare i pazienti a rischio maggiore e per indirizzare verso una strategia più aggressiva (rivascolarizzazione). In questa popolazione (tre o più delle caratteristiche prima menzionate) il test eco-dobutamina riclassifica i pazienti con o senza trattamento betabloccante come segue (Fig. 2)¹²:

- pazienti con test negativo: incidenza di eventi 2.0 vs 5.8%. Pertanto i pazienti in terapia betabloccante mostrarono una bassa frequenza di eventi, sovrapponibile a quella dei pazienti a basso profilo clinico di rischio;
- pazienti con test positivo con comparsa di nuove anomalie di cinesi limitata a meno di 4 segmenti (in un modello a 16 segmenti): incidenza di eventi 2.8 vs 33%. I pazienti in terapia betabloccante mostrarono una netta riduzione di eventi;
- pazienti con test positivo con comparsa di nuove anomalie di cinesi estesa a più di 4 segmenti: incidenza di eventi 36 vs 33%. In questi pazienti la terapia betabloccante non mostrò alcun beneficio in termini di eventi: pertanto la strategia migliore restava, se proponibile, una soluzione di rivascolarizzazione meccanica.

In definitiva l'esame non è appropriato nei pazienti a basso rischio; può aiutare, nei pazienti a rischio me-

dio-alto in terapia con betabloccante, a distinguere quelli in cui bisogna considerare l'intervento di rivascolarizzazione da quelli che possono essere sottoposti all'intervento con ragionevole sicurezza con la sola terapia betabloccante.

Aspetti pratici. Recentemente altri studi hanno puntualizzato il ruolo dei betabloccanti nei pazienti in attesa di chirurgia non cardiaca permettendo di chiarire alcuni aspetti pratici.

- Non ci sono evidenze a vantaggio di un particolare betabloccante purché beta₁-selettivo come risulta da una recente metanalisi¹³ che ha rianalizzato cinque trial randomizzati in cui venivano utilizzate diverse molecole con attività betabloccante: l'effetto di classe è il meccanismo fisiologico alla base del miglioramento prognostico. L'impiego appropriato dei betabloccanti determina una riduzione dell'ischemia perioperatoria in tutti i pazienti, ed in quelli a maggior rischio anche degli eventi maggiori (morte ed infarto).

- La terapia deve essere iniziata giorni o settimane prima dell'intervento (a seconda delle proprietà farmacocinetiche della molecola e della modalità di somministrazione) con l'obiettivo di ottenere una frequenza cardiaca a riposo di 60 b/min², senza interruzioni durante il periodo perioperatorio¹⁴. Va proseguita durante il ricovero ed almeno per il mese successivo anche se studi recenti hanno dimostrato una riduzione di eventi tardivi a 2 anni nei pazienti ad alto rischio che continuavano betabloccante nel follow-up (media di 22 mesi)¹⁵. Questo studio ha seguito 101 pazienti ad alto rischio per eventi cardiaci (in base a fattori di rischio e alla positività all'eco-dobutamina) sopravvissuti ad un intervento di chirurgia vascolare (11 pazienti morirono nel periodo perioperatorio) randomizzati a bisoprololo o placebo prima dell'intervento. Sono stati valutati gli effetti di questa terapia che contemplava l'impiego di bisoprololo sia perioperatorio che a lungo termine: l'incidenza di eventi cardiaci (infarto e morte) fu del 12% nel gruppo trattato con betabloccante contro il 32% in quelli trattati con placebo.

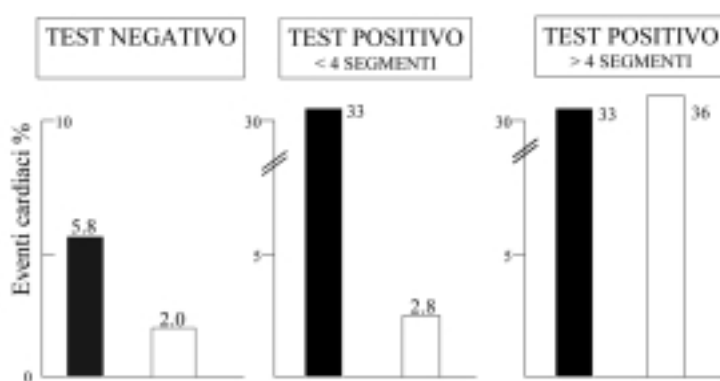


Figura 2. Rischio di eventi cardiaci perioperatori in base ai risultati del test eco-dobutamina nei pazienti con più di tre fattori di rischio, in terapia con betabloccante (istogrammi vuoti) o senza (istogrammi pieni). Da Boersma et al.¹², modificata.

- Le linee guida delle associazioni americane considerano indicazione di classe I l'uso dei betabloccanti nei pazienti già trattati per angina, aritmie sintomatiche o ipertensione ed inoltre nei pazienti da sottoporre a chirurgia vascolare con evidenza di ischemia inducibile nei test non invasivi; di classe IIa l'impiego nei pazienti con riscontro di ipertensione arteriosa non trattata, coronaropatia nota o fattori di rischio maggiori².
- I betabloccanti sono diventati farmaci di prima scelta anche nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra¹⁶; tuttavia poiché in questa popolazione l'impiego del farmaco richiede attenzione nella fase iniziale, in linea di massima è più prudente non iniziare la terapia immediatamente prima dell'intervento¹³.

Linee di comportamento. Pur con i limiti legati al numero esiguo dei pazienti arruolati negli studi citati, possiamo cercare di tracciare delle linee di comportamento nella strategia di riduzione del rischio perioperatorio che riflettono la realtà della pratica clinica quotidiana, in cui si scontrano la spinta emotiva all'“azzeramento di ogni tipo di rischio” che induce un allargamento inevitabile delle indicazioni alla rivascolarizzazione, e l'opportunità a ricorrere ai test diagnostici solo quando è verosimile che i risultati possano modificare la strategia terapeutica del singolo paziente.

Ciò presuppone una classificazione dei pazienti in tre fasce di rischio che possono essere definite in base al “simple index” di Lee et al.¹⁷ – già presentato nella rassegna di Mori e Zuppiroli³ – che prende in esame sei fattori predittivi indipendenti: storia di cardiopatia ischemica, di scompenso cardiaco, di vasculopatia cerebrale, chirurgia ad alto rischio, diabete mellito in trattamento insulinico, insufficienza renale. Nei pazienti con 0, 1, 2 o ≥ 3 fattori di rischio la frequenza di complicanze cardiache perioperatorie (infarto miocardico, edema polmonare acuto, fibrillazione ventricolare, arresto cardiaco primario, morte) è risultata rispettivamente dello 0,5, 1,3, 4, e 9% in 4315 pazienti di età > 50 anni¹⁷.

L'impiego di questo semplice indice di valutazione clinica consente di allocare i pazienti in tre categorie di rischio e di selezionare i pazienti che possono beneficiare dell'effetto “protettivo” dei betabloccanti (Fig. 3):

- nei pazienti a basso rischio (assenza di predittori clinici) il trattamento betabloccante non determina benefici tangibili per la prevedibile bassa frequenza di eventi e pertanto questi pazienti possono accedere alla sala operatoria senza la necessità di terapia betabloccante;
- per i pazienti a rischio intermedio (uno o due fattori di rischio) con buona capacità funzionale il trattamento betabloccante è certamente utile e non sono opportuni ulteriori accertamenti;
- per i pazienti a rischio intermedio con bassa capacità funzionale (< 4 METS che equivale a salire un piano di scale) è consigliabile una valutazione con test non invasivo di ischemia: nei pazienti con test negativo o indicativo di basso rischio vi è indicazione alla terapia betabloccante. In presenza di test indicativo di alto ri-

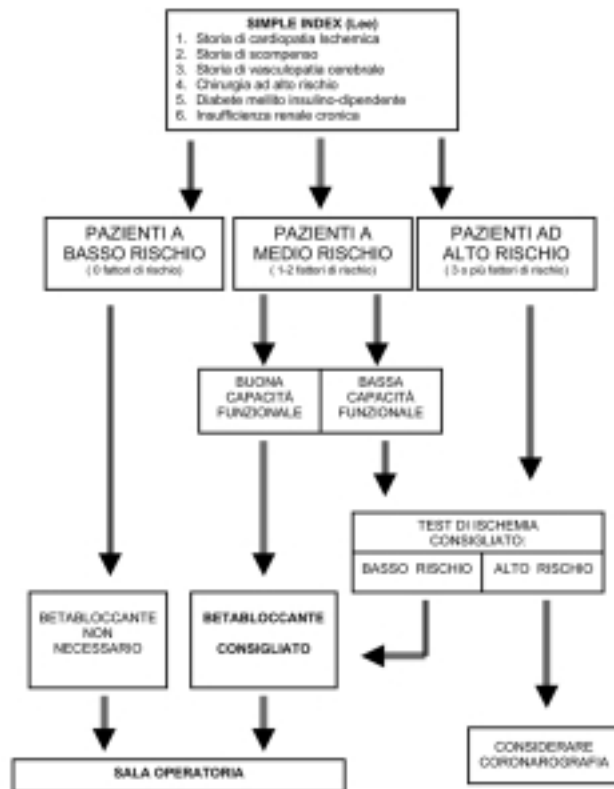


Figura 3. Impiego dei betabloccanti: linee di comportamento.

schio è consigliabile un approfondimento diagnostico invasivo;

- nei pazienti a rischio elevato (tre o più fattori di rischio) ci si può affidare all'effetto “protettivo” del betabloccante nei casi in cui il test di ischemia non documenti un rischio elevato; negli altri casi è opportuna una valutazione invasiva.

Conclusioni

Attualmente la terapia betabloccante è di sicuro ampiamente sottoutilizzata e sottodosata nei pazienti in cui viene impiegata perché è ancora “temuta”, e sono spesso “sopravvalutati” gli effetti collaterali e le controindicazioni.

Allo stato attuale, la terapia betabloccante ha mostrato, nei pazienti a rischio medio-alto, così grandi benefici sugli eventi “hard” da dover essere vivamente raccomandata, in assenza di controindicazioni assolute, prima degli interventi di chirurgia vascolare o di chirurgia maggiore a rischio medio ed alto.

Prendendo a prestito le parole di Lee¹ è quindi lecito pensare che “... in futuro l'approccio al paziente candidato a chirurgia non cardiaca sarà caratterizzato da un minor ricorso ai test diagnostici, da un minor numero di interventi di rivascolarizzazione, da un maggior impiego dei betabloccanti, con una minor frequenza di complicanze”.

Riassunto

Le complicanze cardiovascolari rappresentano una delle più frequenti cause di mortalità nell'ambito della chirurgia non cardiaca. La consulenza cardiologica, intesa come scambio di opinioni tra il cardiologo, il chirurgo e l'anestesista, deve focalizzare il profilo di rischio del singolo paziente destinato ad un determinato intervento chirurgico con l'obiettivo di indicare la strategia migliore – dal punto di vista costo/efficacia – per ridurre il rischio di eventi perioperatori.

Nell'ambito delle diverse scelte immaginabili, l'utilizzo dei betabloccanti è supportato da evidenze incontestabili. In assenza di controindicazioni assolute questa terapia dovrebbe essere estesa a tutti i pazienti da sottoporre ad interventi chirurgici classificati a rischio intermedio ed alto. Studi recenti hanno permesso di chiarire anche gli aspetti pratici relativi alle differenti molecole ed ai tempi di somministrazione. Pur con i limiti legati al numero esiguo dei pazienti arruolati negli studi, la drastica riduzione di eventi dimostrata nei soggetti trattati può permettere, in determinate situazioni, di affidarsi con ragionevole sicurezza all'effetto protettivo di questi farmaci anziché ricorrere a test diagnostici che possono risultare inappropriati. Le indicazioni alla coronarografia, infatti, così come all'intervento di rivascolarizzazione, devono rimanere le stesse che in assenza di intervento non cardiaco programmato.

Parole chiave: Malattia ischemica; Terapia con betabloccanti.

Bibliografia

1. Lee TH. Reducing cardiac risk in noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1838-40.
2. Eagle KA, Berger PB, 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). *Circulation* 2002; 105: 1257-67.
3. Mori F, Zuppiroli A. Valutazione cardiovascolare preoperatoria nella chirurgia non cardiaca: il ruolo delle indagini strumentali non invasive. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 19-27.
4. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, Holmes DR, Foster ED, Gersh BJ. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations.

5. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1997; 96: 1882-7.
5. Hassan SA, Hlatky MA, Boothroyd DB, et al. Outcomes of noncardiac surgery after coronary bypass surgery or coronary angioplasty in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am J Med* 2001; 110: 260-6.
6. McFalls EO, Ward HB, Krupski WC, et al. Prophylactic coronary artery revascularization for elective vascular surgery: study design. Veterans Affairs Cooperative Study Group on Coronary Artery Revascularization Prophylaxis for Elective Vascular Surgery. *Control Clin Trials* 1999; 20: 297-308.
7. Metzler H, Gries M, Rehak P, Lang T, Fruhwald S, Toller W. Perioperative myocardial cell injury: the role of troponins. *Br J Anaesth* 1997; 78: 386-90.
8. Dargie HJ. Effects of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
9. 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: 495-500.
10. 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.
11. 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.
12. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, et al, for the DECREASE Study Group (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography). Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001; 285: 1865-73.
13. Auerbach AD, Goldman L. Beta-blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 1435-44.
14. 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.
15. 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. *Eur Heart J* 2001; 22: 1353-8.
16. Packer M. Current role of beta-adrenergic blockers in the management of chronic heart failure *Am J Med* 2001; 110 (Suppl 7A): 81S-94S.
17. 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.