

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ — СМЕНА ПАРАДИГМЫ?

Щукин Ю. В.¹, Суркова Е. А.¹, Хохлунов С. М.^{1,2}, Дупляков Д. В.^{1,2}

Долгое время бета-блокаторы (ББ) были бесспорно лидирующим классом препаратов, назначаемых с целью профилактики инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смертности в интра- и раннем послеоперационном периодах внесердечных хирургических вмешательств. Однако в последние годы результаты наиболее крупных исследований семейства DECREASE, указывающие на положительное влияние ББ в плане снижения частоты развития периперационного инфаркта миокарда, были дискредитированы.

В обзоре обсуждаются современные представления о патогенезе периперационного инфаркта миокарда, анализируются работы, в которых изучались различные аспекты применения ББ в периперационном периоде. Показано, что их краткосрочное действие сводится к подавлению стрессовых реакций сердечно-сосудистой системы, а отдаленные эффекты связаны со снижением уровня медиаторов воспаления, что приводит к стабилизации атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, уменьшению их объема. Вместе с тем, на сегодняшний день мы не располагаем убедительными данными относительно пользы и рисков периперационной терапии ББ, и вопрос об эффективности и безопасности назначения ББ при выполнении внесердечных хирургических вмешательств остается открытым. Для ответа на него требуется проведение новых хорошо спланированных рандомизированных исследований с обоснованным выбором конкретного препарата, соблюдением режима дозирования и сроков терапии, титрацией дозы ББ, строгим контролем целевой частоты сердечных сокращений и артериального давления и жесткими конечными точками.

Российский кардиологический журнал 2014, 9 (113): 11–15

Ключевые слова: бета-блокаторы, предоперационный период, инфаркт миокарда.

¹ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия.

Щукин Ю. В. — д.м.н., профессор, первый проректор — проректор по учебно-воспитательной и социальной работе, зав. кафедрой пропедевтической терапии, Суркова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии, Хохлунов С. М. — главный врач ГБУЗ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии, Дупляков Д. В. — заместитель главного врача ГБУЗ, д.м.н., доцент кафедры кардиологии и кардиохирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): duplyakov@yahoo.com

ББ — бета-адреноблокаторы, ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РКО — Российское кардиологическое общество, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 21.12.2013

Рецензия получена 16.01.2014

Принята к публикации 23.01.2014

EFFICACY AND SAFETY OF BETA-ADRENOBLOCKER TREATMENT DURING POSTOPERATIONAL PERIOD AFTER EXTRACARDIAL SURGERY — A PARADIGM SHIFT?

Shchukin Yu. V.¹, Surkova E. A.¹, Khokhlunov S. M.^{1,2}, Duplyakov D. V.^{1,2}

For a long time beta-blockers (BB) have been sure the leading drug class to prescribe with preventive aims for myocardial infarction MI or cardiovascular morbidity in intra- and early postoperational periods of extracardial surgical interventions. However during last years the results of the most salient trials of the DECREASE family, showing positive effects of BB on decrease of intraoperational MI, were discredited.

The review concerns on contemporary thought on pathogenesis of perioperational MI; the studies are analyzed which have explored various aspects of BB use in perioperational period. It is shown that their short-term action is mostly suppress of stress reactions of cardiovascular system, and long-term effects are decrease of inflammatory mediators levels; this leads to atherosclerotic plaques stabilization and their volume decrease. Also we do not have good enough data on benefits or

lack of perioperational therapy by BB, and the problem of the safety and efficacy of BB use is still open. To answer this more trials needed with perfectly formulated targets and thoroughly worked out design, choice of drug, compliant dosing regimen, dose titration, strict control of target heart rate and blood pressure, and strict endpoints.

Russ J Cardiol 2014, 9 (113): 11–15

Key words: beta-blockers, perioperational period, myocardial infarction.

¹SBEI HPE Samara State Medical University; ²SBHI Samara Region Clinical Cardiological Dispensary, Samara, Russia.

Долгое время бета-адреноблокаторы (ББ) были бесспорно лидирующим классом препаратов, назначаемых с целью профилактики инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смертности в интра- и раннем послеоперационном периодах внесердечных хирургических вмешательств. Первое упоминание о необходимости назначения ББ в периперационном периоде было представлено в рекомендациях American College of Physicians (ACP) в 1997г и касалось назначения атенолола всем пациентам, страдающим ишемической болезнью сердца (ИБС) или имеющим факторы риска ее развития [1]. Данное положение было во многом

обусловлено результатами исследования Mangano DT et al. [2]. С тех пор был проведен целый ряд исследований (в том числе 9 рандомизированных плацебо-контролируемых и ретроспективных когортных исследований), в которых изучалось кардиопротективное влияние ББ, и были получены данные об эффективности применения ББ с целью предупреждения инфарктов, ишемии миокарда и сердечно-сосудистой смерти в периперационном периоде внесердечных хирургических вмешательств [2–10].

Учитывая эти данные, ББ были включены в качестве препаратов первого ряда в рекомендации Амери-

канской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по ведению пациентов при выполнении некардиологических операций [11–12]. В последующем первая редакция рекомендаций дважды подвергалась пересмотру — в 2006 и 2009 гг [13, 14]. Кроме того, Агентство исследований и оценки качества медицинского обслуживания (Agency for Healthcare Research and Quality, США) в 2001 г определило периоперационное применение ББ у больных среднего и высокого риска как “несомненный способ повышения безопасности лечения”; а Национальный форум качества (National Quality Forum, США) поместил использование ББ в лист тридцати Рекомендаций по повышению безопасности оказания медицинских услуг [15]. В 2010 г были впервые опубликованы клинические рекомендации европейского общества кардиологов (ЕОК) [16], а в 2011 г — национальные рекомендации РКО по вопросам прогнозирования и профилактики кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств [17].

Согласно рекомендациям ЕОК, показанием класса I является продолжение терапии ББ у пациентов, которые постоянно принимали эти препараты прежде по поводу стенокардии, нарушений ритма или артериальной гипертензии или имели положительный стресс-тест и подвергались сосудистому хирургическому вмешательству [16].

Рекомендации РКО предлагают следующие показания для назначения ББ в периоперационном периоде внесердечных хирургических вмешательств [17]:

Класс I: прием ББ, применявшихся ранее для лечения состояний, являющихся показаниями класса I по рекомендациям РКО, должен быть продолжен у пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам.

Класс IIa:

- прием ББ рекомендован пациентам, подвергающимся сосудистым хирургическим вмешательствам, которые относятся к высокому кардиальному риску в связи с наличием ИБС или ишемии миокарда, индуцированной в ходе предоперационного нагрузочного тестирования.

- обосновано назначение ББ пациентам, которые подвергаются выполнению хирургического вмешательства промежуточного кардиального риска и у которых выявлена ИБС и/или наличие более одного клинического фактора риска.

- Обосновано назначение ББ пациентам, которые имеют более одного клинического фактора риска и подвергаются выполнению сосудистого хирургического вмешательства.

Указанные положения рекомендаций основывались на результатах целого ряда рандомизированных исследований, включавших три наиболее изученных бета-блокатора — бисопролол, метопролол и атенолол. Важ-

ное место среди них занимали 2 исследования из семейства DECREASE (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo studies) — DECREASE I (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography) [3] и DECREASE IV (Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial) [5].

Так, в первое рандомизированное исследование DECREASE I [3] были включены 112 больных с высоким риском развития кардиальных осложнений и положительным результатом стресс-эхокардиографии с добутамином, которым выполнялись сосудистые операции. Терапия бисопрололом началась не позднее, чем за 7 суток до предполагаемой даты операции (в среднем — за 37 дней) и продолжалась в течение 30 суток после хирургического лечения. Дозировка бисопролола титровалась до достижения целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) 51–79 в минуту (максимально до 10 мг в сутки). Если ЧСС все же превышала 80 в минуту, интраоперационно назначалась внутривенная инфузия метопролола. Было продемонстрировано значительное снижение частоты кардиальной смерти и ИМ в течение 30 суток после операции в группе пациентов, принимавших бисопролол (3,4% против 34% по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию). Исследование было остановлено досрочно в связи с убедительным положительным влиянием бисопролола на течение раннего послеоперационного периода. Следует отметить, что, во-первых, исследование не было двойным слепым, а во-вторых, включало только пациентов высокого кардиального риска, которым, по мнению многих специалистов, уже задолго до операции должны были быть назначены ББ, коронарная ангиография и/или коронарная реваскуляризация [18]. Но, к сожалению, именно так происходит в большинстве случаев в реальной практике.

В исследовании DECREASE IV [5] принимали участие уже 1066 пациентов промежуточного кардиального риска (индекс Lee 1–2), которым выполнялись внесердечные хирургические вмешательства. Они были рандомизированы в группы в зависимости от терапии в периоперационном периоде — бисопролол или флувастатин или бисопролол и флувастатин или плацебо. Терапию начинали за 30 суток до операции, дозу бисопролола титровали до достижения целевой ЧСС 50–70 в минуту. Результаты исследования свидетельствовали о том, что пациенты, принимавшие бисопролол, независимо от наличия или отсутствия параллельной терапии флувастатином, имели достоверно меньшую частоту развития смерти от сердечных причин и ИМ в течение 30 суток после операции. Подобно предыду-

шему исследованию, DECREASE IV также не являлось двойным слепым.

Определенная настороженность в отношении периоперационного назначения ББ появилась некоторое время назад, после того, как было объявлено об увольнении известного ученого, признанного эксперта по вопросам периоперационной терапии и профилактики и ведущего исследователя в большинстве исследований DECREASE — доктора Don Poldermans из университета Erasmus [19–21].

Исследовательский комитет выявил ряд серьезных нарушений в процедурах проведения четырех исследований семейства DECREASE [22–25]. В частности, комитетом было установлено, что не у всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследованиях, не все данные собирались и хранились в соответствии с существующими протоколами, кроме того, в исследованиях DECREASE II и VI были обнаружены и более серьезные ошибки, а в ряде случаев данные оказались частично сфабрированными [26]. В своей ответной публикации на страницах Европейского журнала сердца доктор Poldermans высказал ряд комментариев и объяснений относительно выявленных нарушений, в том числе касающихся информированного согласия пациентов, сбора и хранения клинических данных [27].

Говоря об исследованиях, непосредственно посвященных положительному влиянию бисопролола на частоту неблагоприятных периоперационных кардиальных событий (DECREASE I и IV), следует отметить, что методология проведения и четкость соблюдения протокола исследования DECREASE I не проверялись в связи с длительным периодом времени, прошедшим после окончания исследования (оно было завершено более 10 лет назад); а в исследовании DECREASE IV были выявлены следующие нарушения: 1. фиктивная комиссия специалистов, принимавших клиническое решение, состоявшая из кардиолога, анестезиолога и хирурга (в реальности решение часто принималось только хирургом); 2. фиктивные зарегистрированные исходы, не соответствующие госпитальной документации, а также выпискам из историй болезни пациентов [28].

В результате этого в 2012г Журнал Американского колледжа кардиологов выразил настороженность по поводу научной ценности этих работ [19], исследования семейства DECREASE были признаны дискредитированными, а доктор Don Poldermans был вынужден оставить свои позиции в университете Erasmus и Комитете Европейского общества кардиологов по разработке клинических рекомендаций (ESC Committee for Practice Guidelines).

Активные споры и противоречия относительно безопасности назначения ББ в периоперационном периоде внесердечных хирургических вмешательств

усилились после публикации результатов нового мета-анализа, в который были включены только “нескомпрометированные” исследования по периоперационной терапии бета-блокаторами и исключены любые работы из семейства DECREASE. Наиболее шокирующим результатом этой работы было 27% повышение общей смертности в группе пациентов, принимавших ББ [28].

Следует остановиться на данном мета-анализе более подробно. Итак, в него были включены 9 рандомизированных контролируемых исследований эффективности периоперационной терапии ББ. Среди них: одно исследование с бисопрололом [4], пять — с метопрололом [6, 8–10, 29], два — с атенололом [2, 30] и одно — с пропранололом [31]. Общее количество пациентов, вошедших в мета-анализ, составило 10529 человек. Самым крупным из включенных исследований было исследование POISE с метопрололом (4174 пациентов в группе лечения и 4177 пациентов в группе плацебо), самым небольшим — исследование Nearu с атенололом (18 пациентов в группе атенолола и 20 — в контрольной). Согласно полученным результатам, терапия ББ в периоперационном периоде по-прежнему обеспечивала снижение частоты развития ИМ (RR 0,73, 95% доверительный интервал 0,61–0,88, $p=0,001$), однако приводила к повышению общей летальности на 27% (RR 1,27, 95%ДИ 1,01%–1,60%, $p=0,04$), а также увеличивала риск развития инсульта (RR 1,73, 95%ДИ 1,00–2,99, $p=0,05$) и гипотензии (15,2% против 10,0%, RR 1,51, 95% ДИ 1,37–1,67, $p<0,00001$) [28].

Однако следует обратить внимание на некоторые особенности исследований, включенных в данный мета-анализ, которые, на наш взгляд, могли оказать немалое влияние на основные результаты:

1. Во-первых, нельзя не заметить, что из 10529 больных, включенных в мета-анализ, 8351 пациентов — это больные, включенные в исследование POISE [6]. В остальных же 8 исследованиях анализировались, в основном, небольшие выборки пациентов, редко превышавшие 200 человек. Поэтому не будет преувеличением сказать, что результаты этого мета-анализа основываются преимущественно на данных, полученных в исследовании POISE. Так, согласно результатам исследования POISE, включавшего пациентов с ИБС или факторами риска ее развития, кардиоселективный ББ метопролол достоверно снижал частоту возникновения смерти от сердечных причин, нелетального ИМ и нелетальной остановки сердца в течение 30 суток после операции, однако приводил к достоверному увеличению общей смертности (3,1% против 2,3% в группе плацебо, $p=0,0317$) и частоты развития инсульта (1% против 0,5% в группе плацебо, $p=0,0053$). Более детальный анализ исследования POISE заставляет обратить вни-

мание на режим дозирования метопролола. Так первая доза метопролола 100 мг назначалась непосредственно за 2–4 часа до хирургического вмешательства и в последующем ежедневно в течение 30 суток после операции до достижения минимально допустимой ЧСС — 50 в минуту и систолического артериального давления (САД) 100 мм рт.ст. Через 6 часов после операции назначалась повторная доза метопролола 100 мг в том случае, если ЧСС превышала 80 в минуту и САД 100 мм рт.ст. Еще через 12 часов, при сохранении этих параметров гемодинамики, назначалась доза метопролола 200 мг внутрь и терапия в такой дозе продолжалась в течение 30 суток после операции. То есть, некоторые пациенты в этом исследовании в день операции могли получить дозу метопролола, равную 400 мг [18]. В случае, если пациент не мог принимать метопролол внутрь, его назначали внутривенно в дозе 15 мг каждые 6 часов. Коррекция проводилась только в том случае, если ЧСС снижалась менее 45 в минуту и САД менее 100 мм рт.ст. Рядом авторов также высказывается предположение, что большая частота инсультов в исследовании POISE могла быть связанной с вполне понятной высокой частотой развития эпизодов гипотензии в группе метопролола. Для сравнения, в другом очень крупном исследовании, не связанном с хирургическим лечением, аналогичная терапия метопрололом не приводила к увеличению числа инсультов [18, 32]. Таким образом, отличительными особенностями исследования POISE было начало терапии бета-блокатором за несколько часов до операции и высокие дозы препарата, порой в разы превышавшие средние терапевтические дозировки метопролола у ряда пациентов.

2. Следующим важным аспектом мета-анализа Bouri S. является значительная гетерогенность включенных в него протоколов периоперационного назначения ББ. Помимо применения совершенно разных ББ (пропранолол, атенолол, метопролол, бисопролол), значительно отличались сроки начала терапии (от 37 суток до 30 минут перед началом операции), продолжительность терапии (от 5 до 30 дней после хирургического вмешательства), имело место отсутствие титрации дозы ББ в некоторых исследованиях, и, наконец, разные конечные точки. [28].

Возникшая ситуация с периоперационным назначением бета-блокаторов вызывает определенное опасение. Может так получиться, что в свете скандала с исследованиями семейства DECREASE, а также после публикаций ряда мета-анализов пациенты высокого риска сердечных осложнений могут остаться без надежной защиты. По нашему мнению, важны следующие моменты использования ББ в периоперационном периоде.

Во-первых, следует учитывать сроки начала терапии ББ в периоперационном периоде. Так, в крупном ретроспективном анализе было продемонстрировано, что “острая” бета-адреноблокада (то есть,

назначение первой дозы непосредственно перед операцией) связана с достоверно худшими исходами (комбинированная частота развития ИМ, смертельной остановки сердца и смерти) по сравнению с “хронической” бета-адреноблокадой (8,3% против 4,7%) [33]. В то же время, преждевременная отмена ББ приводила к не менее плачевным результатам, а именно развитие перечисленных выше осложнений было отмечено у 9,7% пациентов. Положение о высоком риске отмены ББ в периоперационном периоде поддерживают и другие исследователи [34, 35].

Во-вторых, при назначении ББ следует учитывать специфические свойства отдельных препаратов, а также частные аспекты их фармакокинетики. Показано влияние степени селективности в отношении β_1 -адренорецепторов и зависимости метаболизма того или иного бета-блокатора от цитохрома P-450 на эффективность терапии и, в частности, на кардиальные исходы внесердечных хирургических вмешательств [36]. Так, существует риск неадекватной блокады бета-адренорецепторов у тех представителей этого класса, которые метаболизируются в большей степени через изоэнзим CYP2D6 цитохрома P-450. Наиболее зависимым от цитохрома P-450 является метопролол, 70–80% метаболизма которого осуществляется с помощью изоэнзима CYP2D6, в то время как бисопролол — наименее зависимым [37–39]. Кроме этого, препараты с низкой β селективностью могут приводить к церебральной ишемии вследствие избыточной блокады β_2 -рецепторов и потери способности церебральных артерий к вазодилатации, что является нормальной физиологической реакцией, в частности, на анемию вследствие интраоперационной кровопотери [40–42].

Таким образом, на наш взгляд, на сегодняшний день, несмотря на дискредитацию крупных исследований семейства DECREASE, положительное влияние ББ на снижение частоты развития периоперационного ИМ у пациентов высокого риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений не вызывает сомнений. Учитывая современные представления о механизмах патогенеза периоперационного ИМ [43–48], ББ представляются патофизиологически обоснованными для его профилактики. Краткосрочное их действие сводится к подавлению стрессорных реакций сердечно-сосудистой системы, а их отдаленные эффекты могут быть связаны со снижением уровня медиаторов воспаления и стабилизацией атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [49–51]. Хотя, несомненно, для достижения прежнего класса I доказанности этого положения требуется проведение новых хорошо спланированных рандомизированных исследований с обоснованным выбором конкретного препарата, соблюдением режима дозирования и сроков терапии, титрацией дозы ББ, строгим контролем целевой ЧСС и АД и жесткими конечными точками.

Литература

- Palda V, Detsky A. Perioperative assessment and management of risk from coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1997; 127:313–28.
- Mangano D, Layug E, Wallace A, et al. 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.
- Poldermans D, Boersma E, Bax J, 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.
- Zaugg M, Bestmann L, Wacker J, et al. Adrenergic receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block: the Swiss Beta Blocker in Spinal Anesthesia (BBSA) study: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial with 1-year follow-up. *Anesthesiology* 2007; 107: 33–44.
- Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009; 249:921–6.
- Devereaux P, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing major non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1839–47.
- Wallace A, Layug B, Tateo I, et al. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *McSPI Research Group. Anesthesiology* 1998; 88:7–17.
- Brady A, Gibbs J, Greenhalgh R, et al. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infra-renal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005; 41:602–9.
- Juul A, 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. *Br Med J* 2006; 332: 1482.
- Yang H, Raymer K, Butler R, et al. 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.
- Eagle K, Berger P, 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; 39:542–653.
- Eagle K, Brundage B, Chaitman B, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) *Circulation* 1996; 93:1278–317.
- Fleisher L, Beckman J, Brown K, 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); developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. *Circulation* 2006; 113:2662–74.
- Fleisher L, Beckman J, Brown K, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120:169–276.
- Lindenauer P, Pekow P, Wang K, et al. Perioperative Beta-Blocker Therapy and Mortality after Major Noncardiac Surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 349–61.
- Poldermans D, Bax J, Boersma E, et al. Guidelines for pre- operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:92–137.
- Shchukin JuV, Hohlunov SM, Surkova EA, et al. Prognosis and prevention of cardiac complications in noncardiac surgery. National guidelines of Russian society of cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (6): 1–28. Russian (Ю. В. Щукин, С. М. Хохлунов, Е. А. Суркова и др. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6):1–28).
- Flynn B, Vernick W, Ellis J, et al. b-Blockade in the perioperative management of the patient with cardiac disease undergoing non-cardiac surgery. *J Anaesthesia* 2011; 107 (S1): i3–i15.
- Notice of Concern. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:2696–7.
- Wise J. Extent of Durch psychologist's trial fraud was unprecedented. *BMJ* 2011; 343:969.
- O'Riordan M, Erasmus MC fires Poldermans; ESC reviews his work. www.theheart.org/article/1315171.do (27 February 2013).
- Poldermans D, Bax J, Schouten O, et al. Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:964–969.
- Poldermans D, Schouten O, Benner R, et al. Fluvastatin XL use is associated with improved cardiac outcome after major vascular surgery. Results from a randomized placebo controlled trial: DECREASE III. *Circulation* 2008; 118: S792.
- Feringa H, Elhendy A, Bax J, et al. Baseline plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with the extent of stress-induced myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography. *Coron Artery Dis* 2006; 17:255–9.
- Feringa H, Bax J, Elhendy A, et al. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with postoperative cardiac events in patients undergoing surgery for abdominal aortic aneurysm or leg bypass. *Am J Cardiol* 2006; 98:111–115.
- Lüscher T. The codex of science: honesty, precision, and truth — and its violations. *European Heart Journal* 2013; 34:1018–23.
- Don Poldermans MD PhD, replies to European Heart Journal Editorial European Heart Journal. *European Heart Journal* 2013; 34:1698.
- Bouri S, Shun-Shin M, Cole G., et al. Meta-analysis of secure randomized controlled trials of beta-blockade to prevent perioperative death in noncardiac surgery. *Heart* 2013; DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304262.
- Yang X-Y, Wu X-M, Wang S, et al. Effects of metoprolol on perioperative cardiovascular events in patients with risk or at high risk for coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88:1476–80.
- Neary W, McCrirkick A, Foy C, et al. Lessons learned from a randomised controlled study of perioperative beta blockade in high risk patients undergoing emergency surgery. *The Surgeon* 2006; 4:139–43.
- Bayliff C, Massel D, Inculet R, et al. Propranolol for the prevention of postoperative arrhythmias in general thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:182–6.
- Chen Z, Jiang L, Chen Y, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607–21.
- Ellenberger C, Tait G., Beattie W. Chronic beta blockade is associated with a better outcome after elective noncardiac surgery than acute beta blockade: a single-centre propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 2011; 114:817–23.
- Wallace A, Au S, Cason B. Association of the pattern of use of perioperative beta-blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology* 2010; 113:794–805.
- Van Klei W, Bryson G, Yang H, et al. Effect of beta-blocker prescription on the incidence of postoperative myocardial infarction after hip and knee arthroplasty. *Anesthesiology* 2009; 111:717–24.
- Badgett R., Lawrence V, Cohn S. Variations in pharmacology of beta-blockers may contribute to heterogeneous results in trials of perioperative beta-blockade. *Anesthesiology* 2010; 113:585–92.
- Shin J, Johnson J. Pharmacogenetics of beta-blockers. *Pharmacotherapy* 2007; 27:874–87.
- Phillips K, Veenstra D, Oren E, et al. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: A systematic review. *JAMA* 2001; 286:2270–9.
- Fux R, Morike K, Prohmer A, et al. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: A prospective clinical study. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:378–87.
- Baker J. The selectivity of beta-adrenoceptor antagonists at the human beta1, beta2 and beta3 adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 2005; 144:317–22.
- Ragoonanan T, Beattie W, Mazer C, et al. Metoprolol reduces cerebral tissue oxygen tension after acute hemodilution in rats. *Anesthesiology* 2009; 111:988–1000.
- Beattie W, Wijesundera D, Karkouti K, et al. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of B-blockade: A single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 2010; 112:25–33.
- Priebe H. Perioperative myocardial infarction — etiology and prevention. *Br J Anaesth* 2005; 95:3–19.
- Priebe H. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth* 2004; 93:9–20.
- Sametiz W, Metzler H, Gries M, et al. Perioperative catecholamine changes in cardiac risk patients. *Eur J Clin Invest* 1999; 29:582–7.
- Raby K, Brull S, Timimi F., et al. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 1999; 88:477–82.
- Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: facts and perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17:90–100.
- Landesberg G, Mosseri M, Zaher D, et al. Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1839–45.
- Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, et al. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:412–7.
- Jenkins N, Keevil B, Hutchinson I, et al. Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2002; 112:269–74.
- Sipahi I, Tuzcu E, Wolski K, et al. Beta-blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials. *Ann Intern Med* 2007; 147:10–8.