

PERIOPERATIVE EFFECT OF B-BLOCKERS
IN NON-CARDIAC SURGERY: A LITERATURE REVIEW
OF PUBLISHED STUDIES IN THE LAST DECADE

نتائج استخدام حاصرات بيتا في الفترة ما حول الجراحة عند مرضى
الجراحات غير القلبية: مراجعة للدراسات السابقة المنشورة خلال العقد السابق

Ammar Mohammad, MD; Mostafa Sallom, MD

د. عمار محمد، د. مصطفى سلوم

ABSTRACT

Objective: We conducted this review to shed the light on the most recent studies related to using β -blockers for surgery as a factor that could enhance early and long-term prognosis, and to find out the advantages and disadvantages of using β -blockers and the best ways of using them in surgery.

Methods: We surfed the medical web sites (Google Scholar, ELSEVIER, JAMA network, PubMed, NCBI, Cochrane) searching for studies involved in using β -blockers for surgical patients between 2010-2020, ignoring that which included only cardiac surgery or which depended in their results on scientifically wrong studies like (DECREASE family).

Results: Selective β_1 -antagonism may be considered for non-cardiac surgery patients who have high cardiac risk -estimated using Revised Cardiac Risk Index (RCRI)- only with an obvious cardiac indication. At urgent surgeries, exposure should not be less than 48 h; and β -antagonism dosage should be titrated depending on blood pressure and heart rate for selective surgeries and should be sustained after surgery. We should make in-depth studies about using β -blockers for patients who will have crucial doubt regarding blood transfusion in hemorrhagic surgeries; especially with patients exposed to β -blockers.

Conclusions: It is better not to use β -blockers for non-cardiac surgery patients and choose the selective ones when there is an obvious cardiac indication. However, β -blockers may enhance surgical prognosis only in specific groups of patients.

التالية: Google Scholar، ELSEVIER، JAMA network، PubMed، NCBI، Cochrane بحثاً عن الدراسات التي تناولت استخدام حاصرات بيتا بين عامي 2010 و2020 م لدى المرضى الجراحين، واستبعاد تلك التي تناولت الجراحة القلبية فقط أو التي تأثرت نتائجها بدراسات تبين أنها خاطئة علمياً وخصوصاً عائلة DECREASE.

النتائج: تفضل حاصرات بيتا الانتقائية للمستقبلات β_1 لدى مرضى

ملخص البحث

هدف البحث: أجريت هذه الدراسة لإلقاء الضوء على آخر المستجدات حول استخدام حاصرات بيتا في الفترة ما حول الجراحة كعامل يؤثر على الإنذار القريب والبعيد، واستنتاج فوائد ومضار حاصرات بيتا واستخدامها الأمثل في الفترة ما حول الجراحة.

طرق البحث: أجريت مراجعة لمواقع البحث الإلكترونية الطبية

*Ammar Mohammad, MD, Department of Vascular Surgery, Al-Assad University Hospital, Damascus University, Syria.

*Mostafa Sallom, MD, Resident of Vascular Surgery, Department of Vascular Surgery, Damascus University, Syria. E-mail: mostafa.wpa@gmail.com

مع نتائج دراساتٍ كبرى أخرى- ليتبين في النهاية عدم صحة نتائج DECREASE واعتمادها على معطياتٍ خاطئةٍ على أقلّ تعبير، وما ترتب على ذلك من طرد Don Polderman من المجتمع العلمي الطبي بسبب هذه الدراسة في شهر تشرين الثاني للعام 2011م، وقد حملت دراسته تلك مسؤولية حدوث نسبةٍ عاليةٍ من الوفيات عند المرضى الجراحين سنوياً في المملكة المتحدة أثناء تلك الفترة³⁻⁵ وفق مراجعة قامت بها الجامعة الملكية البريطانية عام 2013م، وعليه استبعدت مراجعتنا الأبحاث التي لم تأخذ هذه الحثية بعين الاعتبار وتأثرت نتائجها النهائية بعائلة DECREASE، شكلت هاتان الدراستان المنعطف الأكبر تاريخياً فيما يتعلق باستخدام حاصرات بيتا في الفترة ما حول الجراحة للمرضى الجراحين بجراحاتٍ غير قلبية، لتتوالى الأبحاث بعدها بين مؤيدٍ ومعارضٍ لاستخدام هذا الصنف الدوائي ما حول الجراحة.

اصطدمت الأبحاث التي تمت مراجعتها بمشكلةٍ حقيقية، إذ استخدمت حاصرات بيتا بناءً على استطبباتٍ قلبيةٍ مبهمةٍ قبل أو ما بعد التدخل الجراحي ولم تكن خياراً في المعالجة، وغالبية الدراسات التي تمت مناقشتها في هذه المراجعة تضمنت سلبية عدم معرفة استطببات استخدام هذا الصنف الدوائي.

سيتم التركيز في مقارنة نتائج الدراسات هذه على ثلاث قضايا رئيسية: فوائد استخدام حاصرات بيتا ما حول الجراحة مع الأخذ بعين الاعتبار زمن البدء والصنف المستخدم وتأثيره على إنذار الجراحة، الاحتشاء الدماغي الإقفاري واختلاف تأثيرات حاصرات بيتا حسب الصنف المستخدم، بالإضافة إلى فقر الدم النزفي الجراحي المرافق للتعرض لهذا الصنف الدوائي.

طرق البحث

تمت مراجعة مواقع البحث الإلكترونية الطبية التالية: Google Scholar، ELSEVIER، JAMA network PubMed، NCBI، Cochrane، بحثاً عن الدراسات التي تناولت استخدام حاصرات بيتا لدى المرضى الجراحين، واستبعاد تلك التي تناولت الجراحة القلبية فقط أو التي تأثرت نتائجها بدراساتٍ تبين أنها خاطئة علمياً وخصوصاً عائلة DECREASE ما بين عامي 2010 و2020م، لتشمل 39 دراسة منشورة في المجالات الطبية العالمية من بينها 5 دراسات تناولت التوصيات الأمريكية والأوروبية، ودراسة واحدة مراجعة طبية و3 دراسات مراجعة منهجية تحليلية و25 دراسة حشدية و5 مقالاتٍ طبية. استبعدت 10 دراسات حشدية ومقالين طبيين بسبب استنادها إلى نتائج عائلة DECREASE ودراسة رصدية بسبب شمولها للجراحة القلبية فقط.

الخطورة القلبية العالية -والمقدرة تبعاً لمشعر Revised Cardiac Risk Index (RCRI)- عند وجود حاجةٍ لجراحةٍ غير قلبية شرط وجود استطبباتٍ قلبي يستدعي استخدامها. يفضل ألا يقل التعرض عن 48 ساعة قبل الجراحة المستعجلة، وأن تتم مراقبة الأمان والتحمل وتعديل جرعة حاصرات بيتا حسب ضغط الدم ومعدل نبض القلب في حالات الجراحات الانتقائية والاستمرار بها ما بعد الجراحة. يجب إجراء دراساتٍ معمقةٍ حول استخدام حاصرات بيتا لدى المرضى الذين سيخضعون لجراحاتٍ غير قلبية ذات خطورةٍ عاليةٍ للنزف وتعديل استطببات نقل الدم ومشتقاته لديهم.

الاستنتاجات: يفضل الابتعاد عن حاصرات بيتا ما أمكن في الفترة ما حول الجراحة لمرضى الجراحات غير القلبية، أما عند وضع استطبباتٍ صريحٍ لاستخدامها فيفضل استخدام حاصرات بيتا الانتقائية، رغم ذلك فإن استخدام حاصرات بيتا ما حول الجراحة غير القلبية يحسن الإنذار لدى مجموعاتٍ خاصةٍ من المرضى فقط.

مقدمة

نشرت دراسة (perioperative ischemic evaluation (POISE) عام 2008 م وهي حتى الآن الأكبر من نوعها من بين الدراسات التي تناولت تأثيرات استخدام حاصرات بيتا لدى المرضى الجراحين بجراحاتٍ غير قلبية كما تعد المرجعية للعديد من الدراسات والأبحاث الأخرى، وتعتبر المؤثر الأكبر في الدراسات التحليلية meta-analysis التي تناولناها في مراجعتنا، من أهم النقاط التي طرحتها هذه الدراسة تغيير المفاهيم السابقة لاستخدام حاصرات بيتا خلال العقود السابقة، فقد بينت زيادة معدل كل أسباب الوفاة لدى المرضى الجراحين بجراحاتٍ غير قلبية عند استخدام حاصرات بيتا بنسبة تصل إلى 25%، وذلك على الرغم من خفضها لخطورة تطور احتشاء العضلة القلبية بنسبة 30%، إضافة لذلك درست تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري كعاملٍ هامٍ مسببٍ لهذه الوفيات ليتبين أيضاً زيادة حدوث الاحتشاء الدماغي الإقفاري بنسبة 50%، وما تزال الدراسة الأهم التي تضمنت مجموعة مرضية قابلة للدراسة الإحصائية من ناحية حدوث الاحتشاء الدماغي الإقفاري، إذ فشلت معظم الدراسات التالية لها في تحقيق عينةٍ كافيةٍ لدراسة هذا التعرض.

يجب أن نذكر أيضاً مجموعة الدراسات الهولندية (Dutch echocardiographic cardiac risk evaluation applying stress echocardiography (DECREASE))² التي بدأ نشرها منذ عام 1999 م والتي كانت أساساً في تغيير توصيات الجمعية الأمريكية لأمراض القلب والكلية الأمريكية لأمراض القلب المنشورة عام 2009 م، مقارنةً مع التوصيات السابقة عام 2007م، ليتم التحقق من صحة النتائج والمعطيات التي بنيت عليها هذه الدراسة -نتيجةً التباين الكبير

الخلاصة	زمن التعرض				النتائج	صنف حاصريتا للمرضى الداخليين	العام	دراسة
	بعد الجراحة	قبل الجراحة						
		شهر أو أكثر	أسبوع	48< ساعة				
التعرض لأكثر من أسبوع قتل كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً ومACE خلال 30 يوماً.	--	4< أسابيع %41	4-1 أسبوع %42	1-0 أسبوع %17	كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً ومACE؛ تناولت جراحة الأوعية فقط.	بيزوبرولول 70% ميتوبرولول 20% أتينولول 5%	2010	Willem-Jan Flu
*		خلال أي وقت			كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً/ الوفيات البعيدة (خلال سنة). 25% من المرضى جراحة أوعية.	ميتوبرولول 75% أتينولول 16%	2010	Arthur W. Wallace
التعرض المزمّن أدى لتحسين الإنذار مقارنة مع الحاد.	خلال يومين %5	--	10-7 أيام %11	--	مركبة: احتشاء العضلة القلبية، توقف القلب غير القاتل، كل أسباب الوفاة ما حول الجراحة.	حاد: ميتوبرولول 55% أتينولول 15% مزمّن: ميتوبرولول 39% أتينولول 31%	2011	Christoph Ellenberger
لا توجد نتائج إحصائية هامة تفرق بين التعرض الطويل الأمد و30 يوم بعد الجراحة، تحسن كل أسباب الوفاة والاختلاطات القلبية خلال 30 يوماً قبل الجراحة في الجراحات غير القلبية وغير الوعائية، لا فرق هام بين التعرض وعدمه لدى مرضى جراحة الأوعية، حاصرات بيتا الانتقائية أفضل إنذاراً.	يوم 7 أيام بعد الجراحة	30 يوماً	خلال فترات 7.30.90 يوم قبل الجراحة		كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً بعد الجراحة، اختلاطات قلبية (احتشاء عضلة قلبية مشخص عبر الموجة Q، توقف القلب). 10% من المرضى جراحة أوعية.	ميتوبرولول 64.5% أتينولول 24%	2013	Martin J. London
التعرض قتل كل أسباب الوفاة ومACE عند مرضى IHD فقط عند وجود: قصور قلب أو داء إكليلي حديث (>2 سنة)، التعرض يسيء للإنذار لدى مرضى الخطورة القلبية المنخفضة.	--	--	--	--	كل أسباب الوفاة، MACE خلال 30 يوماً بعد الجراحة.	شملت المرضى الخارجيين فقط دون بيانات موثوقة واضحة.	2014	Charlotte Andersson
التعرض قتل كل أسباب الوفاة لدى مرضى الخطورة القلبية العالية، لم تلاحظ أهمية إحصائية لدى متوسطي الخطورة، التعرض يسيء للإنذار عند غياب عوامل الخطر القلبية.		بين 8 ساعات قبل الجراحة و24 ساعة بعد الجراحة			الوفاة خلال 30 يوماً بعد الجراحة.	--	2015	Mark L. Friedell
التعرض قتل كل أسباب الوفاة 30 يوم بنسبة 17% بشرط استمرار التعرض لمدة 1-2 شهر بعد الجراحة وبوجود <3 عوامل خطر قلبية، زيادة كل أسباب الوفاة عند التعرض بغياب عوامل الخطر القلبية.		تضمنت دراسات متعددة مع زمن متباين للتعرض			كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً بعد الجراحة، MACE خلال 30 يوماً بعد الجراحة.	شملت عدة دراسات لم يتم حصر نسبة كل الأصناف.	2020	Yue Nan

الجدول 1. الدراسات التي تدعم استخدام حاصرات بيتا.

المجتمع الأوروبي بضرورة مراقبة قيم الضغط الشرياني والنقص في الدقيقة واعتبر أن عدم مراقبتها قد يسبب خطورة للمرضى.

النتائج

ثانياً: تأثير استخدام حاصرات بيتا ما حول الجراحة على الإنذار: ركزت الدراسات حول نتائج استخدام حاصرات بيتا بعد الجراحة على الناحيتين الإنذاريين الأهم كنتيجة نهائية: كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً ولعل أهمها الوفيات القلبية السبب الأهم للوفاة القريبة ما حول الجراحة، بالإضافة إلى النتيجة النهائية المركبة: الاختلاطات القلبية الكبرى وهي: احتشاء العضلة القلبية ما حول الجراحة، الاحتشاء الدماغي الإقفاري ischemic stroke، الوفيات القلبية الوعائية، كل أسباب الوفاة all-causes mortality.

بينت ثمان دراسات⁸⁻¹⁴ (إحداها مراجعة منهجية تحليلية⁷) وجود دور إيجابي لاستخدام حاصرات بيتا في تحسين الإنذار في الفترة ما حول الجراحة. فحسب¹⁴ Yue Nana انخفضت كل أسباب الوفاة بنسبة 17% خلال 30 يوماً بعد الجراحة شرط وجود أكثر من ثلاثة عوامل للخطر القلبي واستخدام حاصرات بيتا لمدة لا تقل عن شهر بعد الجراحة. لكن لم تلاحظ هذه الدراسة أثراً إحصائياً هاماً فيما يتعلق بـ MACE خلال 30 يوماً بعد الجراحة. أكدت دراستان^{8,9} على دور حاصرات بيتا الإيجابي في جراحة الأوعية عبر استخدامها لمدة أسبوع قبل الجراحة

أولاً: التوصيات العالمية: تتفق التوصيات الأحدث لاستخدام حاصرات بيتا لدى المرضى الجراحيين والتي نشرت عام 2014 م،^{6,7} ما بين الكلية الأمريكية لأمراض القلب والمجتمع الأوروبي لأمراض القلب على ضرورة الاستمرار بالعلاج بحاصرات بيتا للمرضى الذين سيخضعون لجراحة غير قلبية والموضوعين على حاصرات بيتا بشكل مزمّن، وعلى ضرورة دراسة التحمل والأمان عند استخدامها ما حول الجراحة ولو اختلفت في القيم المحددة لهذه المراقبة، وتتفق أيضاً بأن البدء بحاصرات بيتا يسيء للإنذار لدى المرضى الذين سيخضعون لجراحات غير قلبية لمنخفضي الخطورة القلبية، وعلى العكس ينصح به للمرضى ذوي الخطورة القلبية المرتفعة، فيما تباينت التوصيات فيما يتعلق بالجراحات متوسطة الخطورة القلبية، فقد نصحت التوصيات الأمريكية بها حول الجراحة في حين كانت التوصيات الأوروبية أكثر تحديداً لوجود أكثر من عاملي خطورة قلبية حسب مشعر الخطورة القلبية RCRI، أو أن يكون تقييمه من الدرجة الثالثة حسب تصنيف مجتمع المخدرين الأمريكي (ASA)، وأكدت التوصيات الأوروبية على ضرورة استخدام البيزوبرولول أو الأتينولول كخط أول في حال ضرورة البدء بحاصرات بيتا القموية ما حول الجراحة. هناك اختلاف بسيط بينهما حيث اعتمدت التوصيات الأمريكية على عدم حدوث هبوط التوتر الشرياني فقط كعيار للأمان، في حين أوصى

خلال سنة). بالمقابل لم يظهر أي اختلاف في النتائج بالنسبة لصفحة حاصر بيتا في دراسة واحدة فقط¹⁷ Mads E. Jorgensen.

هل يؤثر نمط التعرض لحاصرات بيتا على الإنذار؟ أكدت التوصيات العالمية الأحدث لاستخدام حاصرات بيتا لدى المرضى الجراحيين على ضرورة دراسة الأمان والسلامة، وهذا ما استدعى تحديد الوقت المفضل لبدء العلاج والاستمرار به، فكثيراً ما انتقدت الدراسة الأكبر¹ POISE لاستخدامها جرعة عالية من الميتوبرولول بطيء التحرر يوم العمل الجراحي واعتبرت أحد أهم السلبيات فيها.

هناك شبه إجماع على أن العلاج المزمّن أفضل دوماً، لكن المشكلة تكمن في تحديد الزمن الكافي لتحقيق الأثر الأفضل، ومن خلال الدراسات التي تمت مراجعتها تبين أن العلاج لمدة تتجاوز 48 ساعة قبل الجراحة يتراقق دوماً مع نتائج أفضل. يستنتج من ذلك دراسة واحدة¹² أظهرت أثراً إيجابياً لحاصرات بيتا عندما استخدمت بين 8 ساعات قبل الجراحة و24 ساعة بعدها، الجدول 1. يمكن القول أن الدراسات التي تعارض استخدام حاصرات بيتا قد تدعم هذه النتيجة أيضاً، إذ أنها لم توضح زمن بدء الاستخدام^{16-18,23} أو أنها بنيت على استخدام حاصر بيتا خلال 24 ساعة ما حول الجراحة.¹⁹ يجب أن نذكر في هذا السياق نتائج دراسة¹³ Christopher Ellenberge التي اقترحت ضرورة التعرض لفترةٍ طويلةٍ مع دراسة الأمان وتعديل الجرعة فقد بينت أن الاستخدام المزمّن لحاصرات بيتا (التعرض لمدة لا تقل عن 7-10 أيام قبل الجراحة والاستمرار بها بعد الجراحة) أفضل إنذاراً من الحاد (التعرض خلال يومين بعد الجراحة فقط).

بالمقابل توجد مجموعة من الدراسات التي عارضت الاستخدام المزمّن أبرزها دراسة¹⁵ Philip P. Goodney التي تناولت 3049 مريضاً خضعوا لجراحاتٍ وعائية، حيث أظهرت زيادة معدلات الإصابة باحتشاء العضلة القلبية بعد الجراحة postoperative myocardial ischemia (POMI) عند التعرض المزمّن لحاصرات بيتا (أكثر من شهر قبل الجراحة) وذلك بغض النظر عن بطء القلب والإقفار القلبي السابق للتعرض مقارنةً مع عدم التعرض أو التعرض لمدة أقل من شهر. ناقشت دراسة¹⁰ Martin J. London المطابقة زمن التعرض وخلصت إلى عدم وجود أهميةٍ إحصائيةٍ عند مقارنة التعرض خلال 30 يوماً قبل الجراحة مع التعرض الأطول أمداً من حيث الإنذار، الجدول 2.

تتفق كل الدراسات على أن إيقاف حاصرات بيتا دوماً أخطر إنذاراً من الاستمرار بها، وهذا ما ظهر جلياً في دراسة⁹ Arthur W. Wallace التي تضمنت عدة خياراتٍ فيما يتعلق بطريقة إضافة هذا الصنف الدوائي حيث قسم التعرض إلى أربع مجموعاتٍ تناولت 20937 مريضاً، 48%

حسب⁸ Willem-Jan Flu أو إضافتها بعد الجراحة أو الاستمرار بها قبل وبعد الجراحة حسب⁹ Arthur W. Wallace عام 2010 م.

اتفقت دراستا¹¹ Anderson C و¹² Mark L على أن استخدام حاصرات بيتا يقلل نسب كل أسباب الوفاة عند المرضى مرتفعي الخطورة القلبية إضافة إلى تقليلها الاختلالات القلبية الكبرى (MACE). كانت الدراسات أكثر تفصيلاً من حيث مجموعات المرضى التي لوحظ لديها الأثر الإيجابي لهذا الصنف الدوائي. فحسب¹¹ Anderson C لم تظهر فائدة العلاج عند مرضى الداء القلبي الإقفاري Ischemic Heart Disease (IHD) الذين خضعوا للجراحة غير القلبية إلا في حالتين: وجود قصور قلب أو داء إكليلي حديث (>2 سنة). وحسب دراسة¹² Mark L تبين وجود أهميةٍ إحصائيةٍ في حال ترافق أكثر من ثلاثة عوامل خطورة قلبية، كما تناولت التعرض لدى مرضى الخطر القلبي المتوسط (عامل خطر قلابين أو أقل) - اعتماداً على توصيات¹⁰ London MJ التي أظهرت أيضاً عدم وجود أهميةٍ إحصائيةٍ لاستخدام حاصرات بيتا لديهم.

بالمقابل عارضت خمس دراسات رصدية¹⁵⁻¹⁹ استخدام حاصرات بيتا كونها تسيء للإنذار لدى مرضى الجراحة غير القلبية من خلال زيادة نسب كل أسباب الوفاة وMACE خلال 30 يوماً من الجراحة. في حين أظهرت دراسات المراجعة المنهجية^{20,21} أن هذا الصنف الدوائي لم يحدث تغيراتٍ إحصائيةٍ هامة مقارنة مع عدم التعرض. ودراسة¹⁴ Yue Nana رغم أنها تدعم استخدام حاصرات بيتا لتقليلها كل أسباب الوفاة ما حول الجراحة إلا أنها أظهرت عدم تأثيرها بشكل هام على MACE ما حول الجراحة. يجب أن نذكر أن نتائج¹⁰ London, MJ (دراسة مطابقة matched study) أظهرت عدم تفصيل حاصرات بيتا ما حول الجراحة الوعائية معارضةً بذلك نتائج⁹ Willem-Jan و Arthur W. Wallace و⁸ Flu.

هل يختلف تأثير حاصر بيتا حسب صنفه المستخدم؟ يعتبر اختلاف تأثير صنف حاصر بيتا المستخدم أحد الأسئلة المطروحة للمناقشة. في هذا السياق كان الميتوبرولول هو الصنف الأكثر استخداماً في معظم الدراسات خلال العقد السابق في حين احتل الأتينولول المرتبة الثانية. تناولت ثلاث دراسات رصدية^{10,17,22} صنف حاصر بيتا وعلاقته مع حدوث الوفاة وMACE خلال 30 يوماً من الجراحة ولعل أبرزها¹⁰ London, M.J التي أكدت أن الأصناف الأكثر انتقائية للمستقبلات β1 (بيزوبرولول، أتينولول) أفضل من الأصناف الأقل انتقائية (ميتوبرولول). أيضاً لاحظت دراسة²² Arthur W. Wallace عام 2011 م أفضلية الأتينولول على الميتوبرولول (الوفاة القريبة 30 يوماً 3% مقارنةً بـ 1%)، وكذلك في الوفيات البعيدة 13% مقارنةً بـ 7%

الخلاصة	زمن التعرض				النتائج	صنف حاصر بيتا للمرضى الداخليين	العام	دراسة
	قبل الجراحة			بعد الجراحة				
	شهر أو أكثر	أسبوع	48 < ساعة					
التعرض تراقف مع زيادة كل أسباب الوفاة والاختلاطات القلبية الكبرى خلال 30 يوماً، التعرض لم يسبب تغيراً إحصائياً هاماً ضمن نظام ضبط التوتّر الشرياني الثلاثي.	24 ساعة	--	--	--	كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً، الاختلاطات القلبية الكبرى (توقف القلب غير القاتل واحتشاء العضلة القلبية)	--	2010	W. Scott Beattie
التعرض المزمن يؤدي لزيادة تطور POMI مقارنة مع الحد بعض النظر عن بطء القلب والإقفار السابقين للتعرض مقارنة مع التعرض أقل من شهر وعدم التعرض، لكن التعرض المزمّن كان أعلى لدى مجموعتي الخطر القلبيتين المنخفضة والمتوسطة.	قارنت بين التعرض المزمّن وأقل من شهر قبل الجراحة				POMI احتشاء العضلة القلبية التالي للجراحة.	--	2011	Philip P. Goodney
لم يسبب التعرض أية تغيرات إحصائية هامة إجمالية (الإيجابيات عدلت بالسلبات) *	درس زمن التعرض ضمن مجموعة كل أسباب الوفاة فقط				مركبة: AMI، الإقفار القلبي، الاحتشاء الدماغي الإقفاري، الانظمة، انخفاض التوتّر الشرياني، المكث الأشيع	شملت عدة دراسات تضمنت عدد كبيراً من الأصناف والميتوبرولول هو الأشيع	2014	Blessberger
التعرض كجزء من أنظمة علاج فرط التوتّر الشرياني الثنائي زاد كل أسباب الوفاة MACE خلال 30 يوماً، لم يؤدي التعرض لتغيرات إحصائية هامة إذا ما تراقف مع دواعين آخرين خافضة للتوتّر الشرياني (الثلاثي).	لم يناقش بسبب نقص البيانات				كل أسباب الوفاة 30 يوماً، MACE خلال 30 يوماً	--	2015	Mads E. Jorgensen
لا اختلاف هام إحصائياً في نسب كل من الوفيات 30 يوماً و MACE خلال 30 يوماً مهما كان نوع حاصر بيتا المستخدم، رغم أن الخطورة الأعلى لوحظت لدى مستخدمي الكارديفولول.	قبل الجراحة فقط دون معرفة كونه حاد أم مزمن وما استجابته				كل أسباب الوفاة 30 يوماً، MACE خلال 30 يوماً	ميتوبرولول 67% أنيولول 9.6% كارديفولول 9% بروبرانولول 7%	2017	Mads E. Jorgensen
لم يسبب التعرض أي أهمية إحصائية، لا يمكن نفي الأثر الإيجابي للتعرض طويل الأمد في بعض تحت المجموعات مثل مرضى IHD.	تضمنت دراسات متعددة مع زمن متباين للتعرض				مركبة: كل أسباب الوفاة، MI، خناق غير مستقر، الحوادث الوعائية الدماغية، لانظميات، قصور القلب إعادة التداخل الجراحي	شملت عدة دراسات على مرضى جراحة الأوعية فقط، لم يتم حصر نسبة كل الأصناف.	2017	S. Hajibandeh
الخلاصة	زمن التعرض				النتائج	صنف حاصر بيتا للمرضى الداخليين	العام	دراسة
التعرض أدى لزيادة كل أسباب الوفاة ما حول الجراحة.	-----				كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً بعد الجراحة	--	2019	Sudhir Venkatesan I
لم يؤثر التعرض على MACE.	تضمنت دراسات متعددة مع زمن متباين للتعرض				كل أسباب الوفاة خلال 30 يوماً بعد الجراحة، MACE خلال 30 يوماً بعد الجراحة.	شملت عدة دراسات لم يتم حصر نسبة كل الأصناف.	2020	Yue Nana

الجدول 2. الدراسات التي لا تدعم استخدام حاصرات بيتا.

عصبية أحد أخطر الاختلاطات التي قد تؤدي بحياة المريض الجراحي بنسبة توارد أعظمية لا تتجاوز 1% في معظم الأبحاث التي تناولت المرضى الجراحيين بجراحات غير قلبية، وقد استنتجت الدراسات التي تناولت الاحتشاء الدماغي الإقفاري الجراحات العصبية لتجنب الخط بين الأذية العصبية بالخاصة والأذية العصبية الإقفارية. نوقش تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري في عشر دراسات^{25,24,21,19,17,13,10,8} اثنتان منها^{20,14} مراجعة منهجية. لم تظهر أهمية إحصائية لاستخدام حاصرات بيتا في تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري بشكل جلي،^{23,20,14,10} أو أن عينة الدراسة كانت صغيرة كما في¹⁹ W. Scott Beattie على الرغم من أن دراسة²⁰ Blessberger. H لاحظت زيادة الأذية الوعائية الدماغية المحرصة بفقر الدم النزفي الجراحي المترافق مع التعرض لحاصرات بيتا، لكنها عدت هذه النتيجة ضعيفة الدليل low evidence، وفي ذات السياق تظهر الدراسة المطابقة التي أجراها¹⁰ London, MJ أن الاحتشاء الدماغي الإقفاري أكثر توارداً عند مرضى استخدموا الميتوبرولول ولو كانت بنسبة أعلى عند مرضى جراحة الأوعية 1.05% مقارنة بـ 0.22% في الجراحات غير الوعائية، لكن في المحصلة لم تختلف النتائج إحصائياً بين المعرضين وغير المعرضين.

دون تعرض قبل الجراحة ولا بعدها (لا تعرض)، 5% أوقف التعرض لديهم (مجموعة السحب)، 15% تعرضوا بعد الجراحة فقط (مجموعة الإضافة)، و33% مجموعة استمرار التعرض (تعرضوا لحاصرات بيتا قبل الجراحة وتم الاستمرار بها إلى ما بعد الجراحة ولو بجرعة وحيدة). استنتج أن التعرض ضمن مجموعتي الاستمرار والإضافة أدى لنقص الوفيات القلبية (خلال 30 يوماً) والبعيدة (خلال سنة) مقارنة مع عدم التعرض. تراقف إيقاف التعرض (مجموعة إيقاف) مع زيادة الوفيات القلبية في كل المجموعات حتى المرضى منخفضي الخطورة القلبية وفي مختلف أنواع الجراحات. لم يكن للتعرض وفق مجموعتي الاستمرار والإضافة أهمية إحصائية عند مرضى الخطورة القلبية المنخفضة. بمقارنة أنماط التعرض لدى مرضى الخطورة القلبية المرتفعة (عرفت حسب الدراسة بوجود حادث وعائي دماغي أو داء وعائي محيطي مترافق مع عملي خطورة قلبية) تبين أن التعرض وفق الاستمرار والإضافة دوماً أفضل إنذاراً من عدم التعرض في حين لوحظ أن السحب أسوأ إنذاراً من عدم التعرض.

ثالثاً: استخدام حاصرات بيتا وخطورة تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري: يعتبر الاحتشاء الدماغي الإقفاري وما يليه من اختلاطات

رابعاً: حاصرات بيتا وهبوط التوتر الشرياني: تناولت أربع دراسات^{24,23,19} (إحداها مراجعة منهجية تحليلية)²⁰ استخدام حاصرات بيتا وتأثيرها على التوتر الشرياني، خصوصاً لدى مرضى فقر الدم النزفي التالي للجراحة، وتتفق جميعاً على عدم تحمل حاصرات بيتا من قبل المرضى الذين خضعوا لجراحات ذات خطورة عالية للنزف. أكدت الدراسة التحليلية التي أجراها²⁰ Blessberger H أن هذا الصنف الدوائي يزيد معدل هبوط التوتر الشرياني لدى المرضى الجراحين بجراحات غير قلبية عالية الخطورة للنزف بنسبة ترقى إلى 50% من المرضى، رغم أن هذه النتيجة الثانوية لم يكن لها أثر هام في المحصلة النهائية من حيث زيادة كل أسباب الوفاة ما حول الجراحة. أكدت دراسة كل من¹⁹ W. Scott Beattie و²³ Mads. E. Jorgensen أن استخدام حاصرات بيتا كجزء من علاج فرط التوتر الشرياني أدى لزيادة معدل كل أسباب الوفاة وMACE خلال 30 يوماً بعد الجراحة، عدا تلك التي تضمنت استخدامها بالمشاركة مع صنفين آخرين من خافضات التوتر الشرياني. كذلك دراسة Catherine Ashes²⁴ استنتجت أن الأصناف الأقل انتقائية لمستقبلات β_1 تثبط قدرة الشرايين ضمن الدماغ على التوسع المعاوز استجابةً لنقص الحجم (المتوسط عبر المستقبلات β_2)، وهذا ما أثبت حديثاً في دراسات على الحيوانات- كما أنها تقاوم الخطورة القلبية والمرضية والوفاة خلال 30 يوماً بعد الجراحة عند مرضى فقر الدم النزفي الجراحي، الجدول 4.

نوقش الاحتشاء الدماغي الإقفاري كنتيجة نهائية معزولة (على عكس ما سبق حيث كان جزءاً من MACE أو كنتيجة ثانوية للدراسة) في دراستين، وانفتقتا على أن الميتوبرولول دوماً أخطر إنذاراً.^{25,24} حسب²⁵ George A. Mashour كان معدل الإصابة بالاحتشاء الدماغي الإقفاري 0.09%، وترافق استخدام الميتوبرولول مع زيادة بمعدل 2-4 أضعاف في تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري بالمقارنة مع استخدام الأتينولول، لكنه لم يرق لكونه عامل خطر مستقل وعليه نصحت باستبداله بالأوزمولول أو اللابيتولول. بين Catherine Ashes²⁴ وجود نسبة إصابة بالاحتشاء الدماغي الإقفاري تقارب 0.2% وارتفاعها إلى 0.4% حال وجود قيمة واحدة أو أكثر لمشعر RCRI للخطورة القلبية، وخلص إلى أن المرضى الذين يحضرون للجراحة مع سوابق حادث وعائي دماغي و/أو احتشاء دماغي إقفاري مشخص ويحتاجون إلى العلاج بحاصرات بيتا يجب أن يوضعوا على بيزوبرولول (الأكثر انتقائية للمستقبلات β_1). مجدداً برز زمن التعرض كعامل مؤثر في تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري، فحسب Willem-Jan Flu8 كانت نسب تطور الاحتشاء الدماغي أعلى عند التعرض لمدة أقل من أسبوع، وأظهرت دراسته أيضاً تحسن الإنذار مقارنة مع نتائج POISE عند مراقبة عدد ضربات القلب وتعديل جرعة حاصر بيتا، الجدول 3.

الدراسة	العام	عدد المرضى	نسبة تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري	نوع الجراحة	نوع بيتا	زمن بيتا	الخلاصة
Willem-Jan Flu	2010	940 فقط أو عية	1.9%	وعائية فقط	70% بيزوبرولول 20% ميتوبرولول 5% أتينولول	0-1 أسبوع 4-1 أسبوع أكثر من 4 أسبوع	نسبة الاحتشاء الدماغي الإقفاري أعلى عند استخدام حاصرات بيتا لأقل من أسبوع.
W. Scott Beattie	2010	4387	1.7%	غير قلبية	--	خلال 24 ساعة بعد الجراحة	رغم عينة التعرض الجيدة إلا أن هذه الدراسة لم تستطع إعطاء نتائج هامة بسبب طبيعة الدراسة unpowered.
Christoph Ellenberger	2011	8581	عينة قلبية فقط	غير قلبية انتقائية فقط	ميتوبرولول (الأشيع) أتينولول	قسمت إلى حاد (تناول بيتا خلال يومين بعد الجراحة)، مزمن (تناول بيتا على الأقل 7-10 أيام قبل الجراحة مع عدم السحب بعد الجراحة)، سحب (إيقاف التعرض)، بيتا حديث.	عينة قليلة
Martin J. London	2013	136745 مريض 10% منهم أو عية	0.3%	غير قلبية (أو عية 10%)	أتينولول بيزوبرولول ميتوبرولول	30 يوم قبل الجراحة يوم بعد الجراحة خلال 7 أيام بعد الجراحة	لم يلاحظ أهمية إحصائية عند استخدام حاصرات بيتا، لوحظ أن نسبة التعرض أعلى لدى مجموعة الميتوبرولول، وأعلى لدى مجموعة جراحة الأوعية 1,05% مقارنة مع 0,22%.
George A. Mashour	2013	57218	0.09%	غير قلبية غير عصبية	ميتوبرولول أتينولول بيزوبرولول	--	ترافق ميتوبرولول مع زيادة قدرها 2-4 أضعاف لكنه لم يشكل عامل خطر مستقل لتطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري، رغم ذلك لا ينصح بالإيقاف الفوري للميتوبرولول بعد الجراحة.
Catherine Ashes	2013	44092 مريض بعمر أكبر من 50	0.2% وتصل إلى 0.4% عند مرضى RCRI بقيمة واحدة أو أكثر	غير قلبية غير عصبية	ميتوبرولول أتينولول بيزوبرولول	--	المرضى الذين يحضرون للجراحة مع سوابق CVA و/أو الاحتشاء الدماغي الإقفاري ويحتاجون إلى العلاج بحاصرات بيتا يجب أن يوضعوا على بيزوبرولول.
Mads E. Jørgensen1	2017	61660	1.165%	غير قلبية أخذت الجراحات الطارئة بعين الاعتبار	ميتوبرولول 67% أتينولول 9.6% كارديفولول 9% برويرانولول 7%	قبل الجراحة فقط دون معرفة كونه حاد أم مزمن وما استجابته.	لا أهمية إحصائية عند التعرض.
Yue Nana	2020	1.711.766	0.68%	غير قلبية	--	قبل الجراحة، ما حول الجراحة، الاستمرار لمدة لا تقل عن 1-2 شهر بعد الجراحة	لا أهمية إحصائية عند التعرض.

الجدول 3. خطورة تطور الاحتشاء الدماغي الإقفاري عند استخدام حاصرات بيتا في الجراحات غير القلبية.

تعاين المراجعة المنهجية لـ S. Hajibandeh²¹ أيضاً من هذه السلبية إذ لم تستطع نفي الدور الإيجابي الذي قد تلعبه حاصرات بيتا في بعض مجموعات المرضى مثل مرضى نقص التروية القلبية (ischemic heart disease IHD). أيضاً دراسة Philip P. Goodney¹⁵ رغم أنها لاحظت سوء الإنذار عند التعرض المزمن، لكن من خلال التحليل الإحصائي تبين أن التعرض المزمن أعلى ضمن مجموعتي الخطورة القلبية المنخفضة والمتوسطة ضمن عينة الدراسة، وهذا ما يتفق مع نتائج الدراسات المؤيدة لاستخدام حاصرات بيتا والتي توصي بها فقط عند وجود خطورة قلبية مرتفعة.

وضعت عدة فرضيات لتفسير آلية التأثير السلبى لحاصرات بيتا لعل أبرزها عدم ضبط عدد ضربات القلب، فالمعاوضة القلبية تعتمد بشكل رئيسي على عدد ضربات القلب عندما تنخفض قيم التوتر الشرياني الانقباضي. تؤثر حاصرات بيتا غير النوعية -عبر المستقبلات β_2 التي تحرض ارتخاء على مستوى العضلات الملساء في جدار الأوعية الدموية- كما تؤثر حاصرات بيتا غير النوعية أيضاً على المستقبلات β_1 المتركزة ضمن العضلة القلبية محرضة نقص القلوصية، وما ينتج عنه من نقص إرواء النسيجي المحيطي بما فيها النسيج الدماغي والقلبي وما يليه من تطور الحوادث الوعائية الدماغية.^{24,20,18} يتفاقم هذا الأثر في حال وجود انخفاض إضافي (ثانوي) في التوتر الشرياني مثل فقر الدم النزفي الجراحي،^{24,19} وهذا ما أكدت عليه كل من ACC/AHA و ESC في التوصيات لعام 2014م. اقترح أيضاً أن المعاوضة القلبية عبر زيادة عدد ضربات القلب ضمن هذه الظروف ستتفقد من زمن الانبساط والذي يعتبر العامل الأهم في الإرواء القلبي، وبالتالي تحدث نقص أكسجة قلبية²⁴ خصوصاً بوجود فرط الكاتيكولامين التالي للجراحة¹⁴ وما يليه من

هل يمكن أن تستخدم حاصرات بيتا وقائياً ما حول الجراحة؟
نوقش الاستخدام الوقائي لحاصرات بيتا في ثلاث دراسات^{26,13,9} فقد بينت دراسة Arthur W. Wallace⁹ من خلال مجموعة الإضافة التي تناولت 15% من مجمل مرضى الدراسة أن هذا الصنف الدوائي سبب نقصاً في كل أسباب الوفاة القريبة والبعيدة في كل أشكال الجراحة، وأنها مفضلة في جراحة الأوعية ولكن لم يكن لها أثر هام إحصائياً لدى المرضى بخطورة قلبية منخفضة وعند مقارنتها مع مجموعة عدم التعرض كانت أفضل إنذاراً. ناقش أيضاً¹³ Christoph Ellenberger الأثر الوقائي عبر مجموعة التعرض الحاد لبيتين أنه أسوأ إنذاراً من التعرض المزمن. كذلك استنتج²⁶ Muzammil Mushtaq في مراجعته أن إعطاء حاصرات بيتا وقائياً وفق شروط معينة (أن تكون انتقائية للمستقبلات β_1)، تطبق على الأقل لمدة أسبوع قبل الجراحة مع تعديل الجرعة حسب عدد ضربات القلب، حصراً لدى مرضى الخطورة القلبية العالية (RCRI أكبر من 2)) يمكن أن يحسن الإنذار.

المناقشة

أجمعت دراسات المراجعة المنهجية على أن حاصرات بيتا لا تؤثر بشكل هام على الإنذار إلا عند مرضى الخطورة القلبية المرتفعة. على أية حال، تفاوتت دراسات المراقبة الحشدية بين مؤيدة ومعارضة لاستخدامها في ضوء النتائج، قد يعزى ذلك إلى كون الدراسات الحشدية غير قادرة على تحديد السببية (causality) بالإضافة إلى الانحيازات (bias) الكبيرة التي تعتريها. يمكن القول أن الدراسات التي أظهرت سوء إنذار التعرض لحاصرات بيتا تشترك بسلبية هامة هي عدم مناقشة صنف بيتا المستخدم ومدة التعرض بشكل جيد بسبب قلة البيانات المتوفرة.

الدراسة	العام	نوع الجراحة	توقيت بيتا	النتيجة	الفرضية
Mads E. Jorgensen	2015	غير قلبية	--	استخدام حاصرات بيتا كأحد أدوية النظام الثنائي لضبط التوتر الشرياني أدى لزيادة كل أسباب الوفاة و MACE خلال 30 يوماً بعد الجراحة دون تغيير النتائج باختلاف خافض الضغط الأخر المرافق، لا أهمية إحصائية عند استخدام بيتا بالتشارك مع دوائين آخرين	--
W. Scott Beattie	2010	غير قلبية انتقائية وإسعافية	خلال 24 ساعة فقط	كل الأنظمة التي تضمنت استخدام حاصرات بيتا أدت لزيادة الوفاة والاختلاطات عدا التي تضمنت حاصرات بيتا مع دوائين آخرين لضبط التوتر الشرياني	غير حاسمة بسبب طبيعة الدراسة: مرضى فقر الدم الجراحي لا يتحملون التعرض لحاصرات بيتا
Catherine Ashes	2013	غير قلبية غير عصبية	--	تزداد الخطورة القلبية والوفيات 30 يوماً بعد الجراحة عند مرضى فقر الدم النزفي الجراحي	حاصرات بيتا غير الانتقائية تثبط المعاوضة على مستوى الأوعية المحيطية بتأثيرها على المستقبلات β_2
Blessberger H	2014	--	--	زيادة كل أسباب الوفاة والحوادث الوعائية الدماغية (دليل منخفض لمتوسط) لكنها بالمقابل حسنت الاحتشاء واللاظمية وهذا عدل النتائج النهائية	تزيد بيتا من انخفاض الضغط الشرياني بشكل كبير 50%

الجدول 4. تأثير حاصرات بيتا لدى مرضى فقر الدم النزفي الجراحي.

خطورة عالية لتطور الاختلالات القلبية الوعائية ما حول الجراحة. لا توجد معلومات كافية حالياً حول استخدام حاصرات بيتا لدى مرضى الخطورة القلبية المتوسطة المعرضين للجراحة، لكن من المؤكد أنها يجب ألا تستخدم لدى مرضى الخطورة القلبية المنخفضة وكذلك بغياب عوامل الخطورة القلبية. يفضل الابتعاد عن حاصرات بيتا كدواءٍ خافضٍ للتوتر الشرياني لدى مرضى فرط التوتر الشرياني غير المختلط وغير المترافق بأذيةٍ قلبيةٍ أو حوادثٍ قلبيةٍ سابقة. خلافاً لذلك لا مانع من استخدامه ضمن أنظمة العلاج الدوائي الثلاثي لضبط التوتر الشرياني عند الحاجة، حيث أنه لم يبد نفس تأثيراته عند استخدامه كخط علاجٍ أحاديٍ أو ضمن أنظمة المشاركة الثنائية لخافضات التوتر الشرياني.

يجب إجراء دراساتٍ مستقبليةٍ أفضل حول نقل الدم ومشتقاته فيما يخص المرضى الذين سيخضعون لجراحات ذات خطورةٍ عاليةٍ للنزف عند تعرضهم لحاصرات بيتا، مع ضرورة التأكيد على أهمية جمع بيانات حول صنف حاصر بيتا المستخدم ومدة التعرض والاستطباب الذي استدعى هذا التعرض وكذلك جرعة التعرض ضمن الدراسات اللاحقة.

الشكر

- د. د. وائل صهيوني، د. يمان الديري، م. مجد سلوم على المساعدة العلمية والفنية.

REFERENCES

1. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9627):1839-47.
2. 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(6):921-6.
3. Leslie K, Myles PS, Halliwell R, et al. Beta-blocker management in high-risk patients presenting for non-cardiac surgery: Before and after the POISE Trial. *Anaesth Intensive Care* 2012;40(2):319-27.
4. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, et al. Meta-analysis of secure randomized controlled trials of β -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart* 2014;100(6):456-64.

تطور اختلالات قلبية تسيء في النهاية إلى إندار المريض الجراحي. لم تتناول دراستنا جرعات حاصرات بيتا بسبب قلة البيانات المتوفرة في الدراسات التي تمت مراجعتها.

الاستنتاجات

يجب ألا تستخدم حاصرات بيتا إلا علاجياً وحصراً باستطباب قلبي صريح، وأن يتم البدء بها في الجراحات المستعجلة (urgent) لمدة لا تقل عن 48 ساعة قبل الجراحة، وفي الجراحات الانتخابية لمدة كافية لمراقبة عدد ضربات القلب والالتزام بتعديل الجرعة حسب توصيات ESC/ESA، وتجنب إيقافها ما بعد الجراحة وألا تستخدم وقائياً على الأقل في ضوء الدراسات المتوفرة حالياً.

يجسن استخدام حاصرات بيتا قبل الجراحة الإندار لدى مجموعات خاصة فقط من المرضى -مرتفعي الخطورة القلبية ويعتبر RCRI مفضلاً لتقييم الخطورة - ويفضل عندئذٍ استخدام حاصرات بيتا الأكثر انتقائية للعمل على المستقبلات القلبية β_1 . يعتبر الميتوبرولول أسوأ إنذاراً، لكن يجب عدم إيقافه إذا ما تم البدء به قبل الجراحة؛ إذ أن إيقاف حاصرات بيتا أخطر من الاستمرار بها مهما كان صنفها. وكذلك يعتبر البيزوبرولول والأيتينولول أفضل من الميتوبرولول لدى المرضى المعرضين لجراحاتٍ غير قلبية ذات خطورةٍ عاليةٍ للنزف خلال الجراحة، وكذلك ممن لديهم

5. Hawkes N. Use of β blockers during surgery may have caused 10,000 deaths in the UK. *BMJ* 2013;347(August):4914.
6. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesth. *Eur Heart J* 2014;35(35):2383-431.
7. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. ACC / AHA Clinical Practice Guideline 2014 ACC / AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; 2014.
8. Flu WJ, Van Kuijk JP, Chonchol M, et al. Timing of pre-operative beta-blocker treatment in vascular surgery patients: Influence on post-operative outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(23):1922-9.

9. Wallace AW, Au S, Cason BA. Perioperative β -blockade: Atenolol is associated with reduced mortality when compared to metoprolol. *Anesthesiology* 2011;114(4):824-36.
10. London MJ, Hur K, Schwartz GG. Association of perioperative β -blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *J Vasc Surg* 2013;58(2):550.
11. Andersson C, Mérie C, Jørgensen M, et al. Association of β -blocker therapy with risks of adverse cardiovascular events and deaths in patients with ischemic heart disease undergoing noncardiac surgery: A Danish nationwide cohort study. *JAMA Intern Med* 2014;174(3):336-44.
12. Friedell ML, Van Way CW, Freyberg RW, et al. B-blockade and operative mortality in noncardiac surgery harmful or helpful? *JAMA Surg* 2015;150(7):658-63.
13. Ellenberger C, Tait G, Beattie WS. Chronic β blockade is associated with a better outcome after elective noncardiac surgery than acute β blockade: A single-center propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 2011;114(4):817-23.
14. Nan Y, Jia F, Du X, et al. Beta-blocker exposure for short-term outcomes following non-cardiac surgery: A meta-analysis of observational studies. *Int J Surg* 2020;76(November 2019):153-62.
15. Goodney PP, Eldrup-Jorgensen J, Nolan BW, et al. A regional quality improvement effort to increase beta blocker administration before vascular surgery. *J Vasc Surg* 2011;53(5):1316-28.
16. Shannon AH, Mehaffey JH, Cullen JM, et al. Preoperative beta blockade is associated with increased rates of 30-day major adverse cardiac events in critical limb ischemia patients undergoing infra-inguinal revascularization. *J Vasc Surg* 2019;69(4):1167-72.
17. Jørgensen ME, Sanders RD, Køber L, et al. Beta-blocker subtype and risks of perioperative adverse events following non-cardiac surgery: A nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2017;38(31):2421-8.
18. Venkatesan S, Jørgensen ME, Manning HJ, et al. Preoperative chronic beta-blocker prescription in elderly patients as a risk factor for postoperative mortality stratified by preoperative blood pressure: a cohort study. *Br J Anaesth* 2019;123(2):118-25.
19. Beattie WS, Wijeyesundera DN, Karkouti K, et al. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of β -blockade: A single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 2010;112(1):25-33.
20. Alegria S, Costa J, Vaz-Carneiro A, et al. Cochrane corner: Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Rev Port Cardiol (English Ed)* 2019;38(10):691-4.
21. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, et al. Effect of beta-blockers on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017;118(1):11-21.
22. Wallace AW, Au S, Cason BA. Association of the pattern of use of perioperative β -blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology* 2010;113(4):794-805.
23. Jørgensen ME, Hlatky MA, Køber L, et al. B-blocker-associated risks in patients with uncomplicated hypertension undergoing noncardiac surgery. *JAMA Intern Med* 2015;175(12):1923-31.
24. Ashes C, Judelman S, Wijeyesundera DN, et al. Selective β_1 -antagonism with bisoprolol is associated with fewer postoperative strokes than atenolol or metoprolol. *Anesthesiology* 2013;119(4):777-87.
25. Mashour GA, Sharifpour M, Freundlich RE, et al. Perioperative metoprolol and risk of stroke after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2013;119(6):1340-6.
26. Mushtaq M, Cohn SL. Perioperative beta-blockers in noncardiac surgery: The evidence continues to evolve. *Cleve Clin J Med* 2014;81(8):501-12.