Editorial

Esmolol

James G. Ramsay MD FRCP(C)

Esmolol is an ultrashort-acting injectable beta adrenergic blocker, soon to be marketed in Canada as "Breviblock" by Dupont Pharmaceuticals. It is relatively beta₁ selective ("cardioselective"), has no agonist effects (i.e., no "intrinsic sympathomimetic activity") and is broken down by red blood cell esterases giving an elimination half-life of approximately nine minutes.

Esmolol was introduced in the United States in 1987, and is approved there for the treatment of supraventricular tachycardia. The recommended dose is 0.5 mg·kg⁻¹ given over one minute followed by an infusion of 50 to 200 µg·kg⁻¹·min⁻¹, with additional doses of 0.5 mg·kg⁻¹ given over one minute before increasing the infusion rate. The drug is supplied in ampoules of 2.5 grams in 10 ml, designed for preparation of an infusion. It is also available in 100 mg ampoules (10 ml), designed for "bolus" dosing, which has become a popular (although not approved) technique of administration by anaesthetists. The approved indications and dose recommendations in Canada are pending. Since 1985 more than 100 publications have appeared in the North American anaesthesia and cardiology literature exploring the possible uses of this agent.

When propranolol was introduced in 1967 it was suggested that interfering with sympathetic nervous system responses would be dangerous in anaesthetized patients, and it was recommended that the drug be withdrawn before surgery.¹ Clinical studies were unable to confirm this danger, and it became evident that the opposite was true: beta blocker withdrawal posed a danger of tachycardia and sometimes myocardial ischaemia before, during, and after surgery.²⁻⁴ Several studies have demonstrated the association between tachycardia and myocardial ischaemia,^{5,6} and that perioperative ischaemia is associated with infarction.⁷ Thus it is not surprising that anaesthetists have become interested in techniques and agents which can prevent or treat sympathetic nervous system responses, especially tachycardia. Stone *et al.* showed that when single oral doses of beta blockers were given preoperatively that there was a dramatic reduction in the incidence of ischaemic ST segment depression.⁸ In response Roizen wrote an editorial entitled "Should we

all be sympathectomized at birth? Or at least preoperatively?"⁹

Anaesthetists may want to suppress sympathetic nervous system responses at one time (e.g., before tracheal intubation), but be able to enhance those responses very soon after (e.g., in response to sudden haemorrhage). In this respect esmolol has a clear advantage over other beta blocking drugs. The study by Kovak *et al.* in this issue of the Journal demonstrates the effectiveness of single doses of esmolol, 100 mg (with no additional benefit of 200 mg) in blunting tachycardia and hypertension during electroconvulsive therapy, with a rapid return to the non-beta blocked state.¹⁰ More than 50 studies of esmolol in the perioperative period indicate the effectiveness of either an infusion, or bolus doses (50–200 mg) in preventing or treating tachycardia in response to noxious stimuli. Myocardial ischaemia associated with tachycardia has been effectively treated with esmolol,¹¹ as have the haemodynamic responses due to thyrotoxicosis¹² and theophylline toxicity.¹³

Esmolol has been shown to be at least as effective as verapamil in controlling the ventricular rate during rapid supraventricular rhythms, and appears to be better in converting acute atrial fibrillation to normal sinus rhythm.¹⁴ Verapamil and esmolol are well tolerated in patients, but one canine study suggests that for the same antiarrhythmic effect esmolol causes slightly more negative inotropy.¹⁵

The effectiveness of esmolol in treating hypertension is variable. After aortic reconstructive surgery hypertension could not be controlled with the esmolol alone, nitroprusside requirements were reduced with the addition of esmolol, together with a lower heart rate.¹⁶ In contrast the hypertension after intracranial or coronary bypass surgery is well controlled with esmolol.^{17,18} When esmolol 100 mg is administered with the induction agent the tachycardia associated with intubation can be eliminated, but this has little effect on the blood pressure response.¹⁹ As with other beta antagonists, esmolol is probably best used for hypertension only if there is associated tachycardia.

One benefit of a short-acting beta blocker is the possibility of its use in patients with relative contraindications to chronic beta blockade such as diminished left ventricular function or asthma. The clinician may attempt a trial of small doses of esmolol in such patients if the

Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia.

potential benefits are great (e.g., in the treatment of tachycardia associated with myocardial ischaemia). The combination of beta-one selectivity and a short duration of action make the drug particularly attractive as a possibility in asthmatics. Clinical studies suggest that when esmolol is administered carefully, it is safe and effective in these patients.^{20,21}

What are the disadvantages of esmolol? When a prolonged action is desired an infusion must be administered. In many patients it is easier and probably equally effective to use intermittent doses of long-acting agents. It is likely that the cost of a prolonged infusion of esmolol will be considerably greater than that of intermittent doses of long acting drugs. Therefore the flexibility offered by the infusion may be desirable, but at greater cost. Esmolol has the same complications as other beta antagonists. Administration of 50 to 100 mg doses of the drug to patients with compensatory tachycardia (e.g., hypovolaemia) or those with acute cardiac compromise (heart failure, acute myocardial infarction) has been associated with severe hypotension and cardiac arrest. Acutely ill patients, and those with relative contraindications should be given reduced doses, at least initially.

Finally, many anaesthetists are disturbed by the concept of treating what appears to be light anaesthesia with beta blockers (or vasodilators, for that matter). It seems more rational to increase the depth of anaesthesia, and treat the cause rather than the effect. In this light, esmolol is a valuable adjunct to anaesthesia during times of stressful stimuli, but should not be the first drug to administer when the blood pressure and pulse suddenly increase. An exception may be sudden tachycardia associated with myocardial ischaemia, when a dose of esmolol may diminish the myocardial oxygen demand by reducing the heart rate while anaesthesia is being deepened.

In summary, esmolol is a useful drug to the anaesthetist. It is effective at attenuating the haemodynamic response to stressful stimuli, may reduce the requirements for other antihypertensive drugs postoperatively, and reduces or terminates the ventricular response rate in supraventricular tachycardias. The use of an infusion allows rapid adjustment in the degree of beta blockade when desired, although this is achieved at some expense. Its short duration of action and beta₁ selectivity make it particularly useful for treating tachycardia in patients with cardiac impairment or asthma.

Esmolol

L'Esmolol est un bloqueur beta adrénergique injectable à courte durée d'action bientôt mis sur le marché Canadien comme "Brevibloc" par la compagnie pharmaceutique Dupont. Il est relativement sélectif beta₁ (« cardiosélectif »), possède des effets agonistes (i.e., « aucune activité sympathique intrinsèque ») et métabolisé par les estérases des globules rouges avec un demi-temps d'élimination de neuf minutes approximativement.

L'Esmolol fut introduit aux Etats-Unis en 1987, où il été approuvé pour le traitement de la tachycardie supraventriculaire. La dose recommandée est de 0,5 mg · kg⁻¹ administrée en une minute suivie d'une perfusion de 50 à 200 µg · kg⁻¹ · min⁻¹ avec des doses additionnelles de 0,5 mg · kg⁻¹ administrées au-delà d'une minute avant l'augmentation du taux de perfusion. Le médicament est fourni en ampoules de 2,5 grammes pour 10 ml, conçu pour la préparation de perfusion. Il est aussi disponible en ampoules de 100 mg (10 ml), conçu pour un régime d'administration en « bolus » qui est devenu une technique d'administration populaire (même si non approuvé) par les anesthésiologistes. Les indications approuvées et les doses recommandées au Canada sont à la veille d'être publiées. Depuis 1985, plus de 100 publications sont apparues dans la littérature anesthésique et cardiologique Nord Américaine explorant les possibilités d'usage de cet agent.

Lorsque le propranolol fut introduit en 1967, il a été suggéré que l'interférence avec les réponses du système nerveux sympathique pouvaient être dangereuses chez les patients anesthésiés et on avait recommandé son retrait avant la chirurgie.¹ Les études cliniques furent incapables de confirmer ce danger et il est devenu évident que le contraire est vrai : le retrait des bloqueurs beta pose un danger de tachycardie et quelquefois d'ischémie myocardique avant, pendant et après la chirurgie.²⁻⁴ Plusieurs études ont démontré la relation entre la tachycardie et l'ischémie myocardique^{5,6} et que l'ischémie périopératoire est associée à l'infarctus.⁷ Ainsi il n'est pas surprenant que les anesthésistes soient intéressés aux techniques et agents qui peuvent prévenir ou traiter les réponses du système nerveux sympathique spécialement la tachycardie. Stone *et al.* ont démontré qu'une simple dose orale de beta bloqueur administré en période préopératoire réduit dramatiquement l'incidence de l'ischémie détectée par une dépression du segment ST.⁸ En réponse, Roizen avait écrit un éditorial intitulé « Devrait-on tous être sympathectomisés à la naissance ? Ou du moins en période préopératoire ? »⁹

Les anesthésistes peuvent vouloir supprimer les répon-

ses du système nerveux sympathique en un temps donné (e.g., avant l'intubation trachéale), mais vouloir être capable de favoriser ces réponses peu de temps après (e.g., en réponse à une hémorragie soudaine). Dans ce contexte, l'Esmolol présente un avantage net sur les autres agents beta bloquants. L'étude de Kovak *et al.* dans ce numéro du Journal démontre l'efficacité d'une dose unique d'Esmolol, 100 mg (avec aucun bénéfice additionnel de 200 mg) pour la répression de la tachycardie et de l'hypertension avec un retour rapide à l'état original non-beta bloqué durant le traitement par électrochoc.¹⁰ Plus de 50 études sur l'Esmolol en période périopératoire indiquent l'efficacité, soit de la perfusion ou des bolus (50–200 mg) pour la prévention ou le traitement de la tachycardie en réponse à un stimulus douloureux. L'ischémie myocardique associée à la tachycardie fut traitée efficacement par l'Esmolol,¹¹ ainsi que les réponses hémodynamiques lors de la thyrotoxicose¹² et de la toxicité à la théophylline.¹³

L'Esmolol fut trouvé du moins aussi efficace que le Vérapamil pour le contrôle de la fréquence ventriculaire lors des rythmes supraventriculaires rapides, et serait meilleur pour convertir une fibrillation auriculaire aiguë à un rythme sinusal.¹⁴ Le Vérapamil et l'Esmolol sont bien tolérés chez les patients mais une étude animale suggère que pour un même effet antiarythmique, l'Esmolol provoque un intropisme négatif légèrement plus prononcé.¹⁵

L'efficacité de l'Esmolol dans le traitement de l'hypertension est variable. Après chirurgie de reconstruction de l'aorte, l'hypertension ne pouvait être contrôlée avec l'Esmolol seul mais les besoins du nitroprussiate furent réduits quand on a ajouté l'Esmolol pour diminuer la fréquence cardiaque.¹⁶ Par contre l'hypertension après chirurgie intracrânienne ou pontage aorto coronarien est bien contrôlée par l'Esmolol.^{17,18} La tachycardie associée avec l'intubation peut être éliminée quand on administre 100 mg d'Esmolol avec l'agent de l'induction mais ceci a peu d'effet sur la réponse vasopressive.¹⁹ Comme pour d'autres antagonistes beta, l'Esmolol est probablement plus indiqué pour l'hypertension lorsqu'elle est associée à une tachycardie.

Un avantage d'un beta bloqueur à courte action est la possibilité de son utilisation chez les patients ayant des contre-indications relatives pour un blocage chronique beta tels que les patients ayant une diminution de la fonction ventriculaire gauche ou de l'asthme. Le clinicien peut tenter un essai avec des petites doses d'Esmolol chez de tels patients si les bénéfices potentiels sont importants (e.g., dans les traitements de la tachycardie associés à l'ischémie myocardique). L'association d'une sélectivité beta₁ et d'une courte durée d'action rendent le médicament particulièrement attrayant comme une pos-

sibilité chez les patients asthmatiques. Les études cliniques suggèrent que lorsque l'Esmolol est administré avec précaution, il est sécuritaire et efficace.^{20,21}

Quels sont les désavantages de l'Esmolol ? Lorsqu'une action prolongée est désirée, une perfusion doit être administrée chez plusieurs patients. Il est plus facile et probablement aussi efficace d'utiliser des doses intermittentes d'agents à longue action. Il est probable que le coût de la perfusion prolongée d'Esmolol serait considérablement plus grand que l'administration de doses intermittentes de médicament à longue action. La flexibilité offerte par la perfusion peut être désirable mais à un coût supérieur. L'Esmolol présente les mêmes complications qu'avec d'autres antagonistes beta. L'administration de 50 à 100 mg chez les patients présentant une tachycardie compensatoire (e.g., hypovolémie) ou les patients chez qui la fonction cardiaque est compromise d'une façon aiguë (insuffisance cardiaque, infarctus aigu du myocarde) a été associée à une hypotension sévère et un arrêt cardiaque. Les patients, en période aiguë de leur maladie ainsi que ceux qui présentent des contre-indications relatives, doivent recevoir des doses réduites pour le moins en période initiale.

Enfin, plusieurs anesthésistes sont mal à l'aise concernant le concept de traiter ce qui leur apparaît comme une anesthésie légère avec des beta bloqueurs (ou des vasodilatateurs). Il apparaît plus raisonnable d'augmenter la profondeur de l'anesthésie et de traiter la cause plutôt que l'effet. Dans ce sens, l'Esmolol est un ajout de valeur pour l'anesthésie durant les périodes de stimulation nocive mais ne doit pas être nécessairement la première drogue à être administrée quand la pression artérielle et le pouls sont augmentés soudainement. L'exception serait le cas d'une tachycardie soudaine associée avec l'ischémie myocardique lorsque la dose d'Esmolol peut diminuer la demande d'oxygène du myocarde par la réduction de la fréquence cardiaque alors que l'anesthésie a été approfondie.

En résumé, l'Esmolol est un agent utile pour les anesthésistes. Il est efficace pour atténuer la réponse hémodynamique à un stimulus nocif, peut réduire le besoin d'autres agents antihypertenseurs en période post-opératoire, et réduit la fréquence ventriculaire dans la tachycardie supraventriculaire. L'utilisation de la perfusion permet un ajustement rapide dans le degré du blocage beta lorsque désiré même si ceci est acquis au dépend d'un certain coût. Sa courte durée d'action et sa sélectivité beta₁ le rendent particulièrement utile pour le traitement de la tachycardie chez les patients ayant une dysfonction cardiaque ou de l'asthme.

References

- 1 Viljoen JF, Estafanous FG, Kellner GA. Propranolol and cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 826–30.
- 2 Slogoff S, Keats AS, Ott E. Preoperative propranolol therapy and aortocoronary bypass operation. *JAMA* 1978; 240: 1487–90.
- 3 Ponten J, Haggendal J, Milocco I, Waldenstrom A. Long-term metoprolol therapy and neuroleptanesthesia in coronary artery surgery: withdrawal vs maintenance of beta-1 adrenoreceptor blockade. *Anesth Analg* 1983; 62: 380–90.
- 4 Matangi MF, Strickland J, Garbe GJ *et al.* Atenolol for the prevention of arrhythmias following coronary artery bypass grafting. *Can J Cardiol* 1989; 5: 229–34.
- 5 Slogoff S, Keats AS. Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome after coronary artery bypass operations. *Anesthesiology* 1989; 70: 179–88.
- 6 Chung F, Horston PL, Cheng DHC *et al.* Calcium channel blockade does not offer adequate protection from perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1988; 69: 343–7.
- 7 Slogoff S, Keats AS. Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? *Anesthesiology* 1985; 62: 107–14.
- 8 Stone JG, Föex P, Sear JW *et al.* Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients: effect of a single small oral dose of a beta-adrenergic blocking agent. *Anesthesiology* 1988; 68: 495–500.
- 9 Roizen MF. Should we all have a sympathectomy at birth? Or at least preoperatively? *Anesthesiology* 1988; 68: 482–4.
- 10 Kovac AL, Goto H, Pardo MP, Arakawa K. Comparison of two esmolol bolus doses and placebo on haemodynamics and seizure duration during electroconvulsive therapy. *Can J Anaesth* 1991; 38: 204–9.
- 11 Miller DR, Martineau RJ. Bolus administration of esmolol for the treatment of intraoperative myocardial ischaemia. *Can J Anaesth* 1989; 36: 593–7.
- 12 Thorne AC, Bedford RF. Esmolol for perioperative management of thyrotoxic goiter. *Anesthesiology* 1989; 71: 291–4.
- 13 Seneff M, Scott J, Friedman B, Smith M. Acute theophylline toxicity and the use of esmolol to reverse cardiovascular instability. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 671–3.
- 14 Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, Das G. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989; 63: 925–9.
- 15 Tuman KJ, McCarthy RJ, Wong CA *et al.* Comparative effects of esmolol and verapamil in a model of supraventricular tachydysrhythmia. *Anesthesiology* 1990; 73: 467–73.
- 16 Ralley FE, Ramsay JG, Wynands JE *et al.* Esmolol reduces nitroprusside induced tachycardia after abdominal aortic surgery. *Can J Anaesth* 1989; 36: S167.
- 17 Muzzi DA, Black S, Losasso TJ, Cucchiara RF. Labetolol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery. *Anesth Analg* 1990; 70: 68–71.
- 18 Boylan JF, O'Leary G, Weisel RD *et al.* A comparison of diltiazem, esmolol, nifedipine, and nitroprusside therapy of post-CABG hypertension. *Can J Anaesth* 1990; 37: S156.
- 19 Withington DE, Ramsay JG, Ralley FE *et al.* Attenuation of the heart rate response to intubation by bolus doses of esmolol. *Can J Anaesth* 1989; 36: S166.
- 20 Kirshenbaum JM, Kloner RF, McGowan N, Antman EM. Use of an ultrashort-acting beta-receptor blocker (esmolol) in patients with acute myocardial ischemia and relative contraindications to beta-blockade therapy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 773–80.
- 21 Sheppard D, DiStefano S, Byrd RC *et al.* Effects of esmolol on airway function in patients with asthma. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 169–74.