Editorial

Esmolol – just another beta blocker?

Richard I. Hall MD FRCPC

In this issue of the Journal, Chung *et al.* report the results of a double-blind randomized trial designed to determine the efficacy of a bolus dose of fentanyl or esmolol alone, or a combination of low-dose fentanyl and esmolol, in blunting the response to laryngoscopy and tracheal intubation.¹ Their report is timely since esmolol (Brevibloc®) has recently been released for clinical use in Canada and anaesthetists will be asked to consider using this agent in their clinical practice.

The mandate for most Pharmacy and Therapeutics (P&T) Committees is to regulate the introduction of new therapeutic agents into the hospital prescribing environment, to determine that they have proven efficacy, and monitor the ever-increasing costs of therapeutic agents. Under current budgetary constraints, increasing drug costs due to addition of new therapeutic agents to the hospital formulary may mean a reduction in services to patients in some other area, e.g., staff layoffs, bed closures, reductions in operating room availability, etc. Under these circumstances, the addition of new agents to the formulary can only be justified if they provide an alternative to patient management not previously available or have some unique feature which separates them from a whole group of other drugs with otherwise similar characteristics. Esmolol will be considered under the latter category since there are currently seven beta adrenergic receptor blocking agents (BB) available in Canada.²

Esmolol is available for intravenous administration only.³ Only two other BB – propranolol and metoprolol – are available for parenteral administration.² The product is available in three strengths: (1) 10 mg · ml⁻¹ vials for direct injection, and (2) 100 mg · ml⁻¹, or (3) 250 mg · ml⁻¹ ampoules for use in infusions (recommended dilution 10 mg · ml⁻¹).³ Carrying only one form of the drug will reduce inventory costs and may lead to cost savings if wastage is minimized. The vials and ampoules are preservative-free and the company recommends that infusions be changed at least every 24 hr to minimize the risk of microbial contamination.³

The solution is buffered to pH 4.5–5.5. This may be one of the factors leading to the clinical side effect of pain on injection.⁴ The drug is compatible with commonly employed intravenous solutions³ but is not compatible with sodium bicarbonate³ or furosemide.⁵ Compatibility with atracurium, pancuronium, and vecuronium,⁶ nitroprusside,⁷ aminophylline, bretylium, heparin, and procainamide⁸ has been determined.

In 12 healthy volunteers receiving a bolus injection of esmolol (30–150 mg) the distribution and elimination half-times could not be calculated due to the rapid disappearance of the drug.⁹ Concentrations decreased below the levels detectable by the assay technique (HPLC with ultraviolet detector) within 10–15 min.⁹ The authors could not demonstrate a consistent dose vs concentration effect. The only consistent pharmacological effect seen was prolongation of the PR interval and the degree of prolongation did not show a consistent relationship to dose. Peak effect was observed six to ten minutes after injection when the esmolol concentration in plasma was very low (i.e., hysteresis effect). Heart rate was not affected even at the highest dose (150 mg).

Sum *et al.* defined the pharmacokinetic parameters for esmolol following a continuous intravenous infusion at 400 mg · kg⁻¹ · min⁻¹ for two hours.¹⁰ In their study, clearance approximated to 285 ml · kg⁻¹ · min⁻¹ with a distribution half-time of 2 min and elimination half-time of 9 min. Volume of distribution was 3.4 L · kg⁻¹. Metabolism of the drug occurs in the blood by plasma esterases¹¹ and is independent of liver¹² or renal¹³ function. Less than 1% of the drug is excreted unchanged in the urine and 73% of the drug is recovered as the inactive (1/1500 as potent as esmolol)¹⁴ acid metabolite ASL-8123.¹⁵ The elimination half-time for the metabolite was prolonged substantially (4.1 to 42 hours) in patients in renal failure.¹⁵ Approximately 23% of the drug is removed during dialysis.¹⁵ These pharmacokinetic parameters indicate that esmolol is a short-acting drug with rapid onset-offset of activity, even following prolonged infusions. This feature is unique among the available BB agents. For example, among the available intravenous BB, the elimination half-times are 3–5 hours¹⁶ suggesting prolonged effect after a bolus dose and a clinically important difference when infusions are

Departments of Anaesthesia, Pharmacology and Surgery,
Dalhousie University, c/o Victoria General Hospital, 1278
Tower Road, Halifax, Nova Scotia, Canada B3H 2Y9.

TABLE Efficacy of esmolol as bolus agent to blunt response to laryngoscopy

Study	Design	n	Comparators	Response to esmolol		
				BP	HR	Comment
Chung <i>et al.</i> ¹	Double-blind Randomized	99	Fentanyl 2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ Esmolol 2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Esmolol 2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Fentanyl 2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ Fentanyl 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	+	-	Combination of low-dose fentanyl + esmolol superior to either agent alone. Esmolol alone did not adequately block heart rate response.
Miller <i>et al.</i> ⁴	Multi-centre Randomized	548	Placebo Esmolol 100 mg Esmolol 200 mg Fentanyl 2-3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ Fentanyl 4-7 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ + others	-	+	Despite multiple within centre comparators efficacy proven. Better result when combined with low-dose opioid. Esmolol 100 mg less side effects.
Parnass <i>et al.</i> ¹⁹	Double-blind Randomized	30	Placebo Esmolol 100 mg Esmolol 200 mg	+	+	Esmolol 100 mg as effective as 200 mg
Ebert <i>et al.</i> ²⁰	Double-blind Randomized	32	Placebo Esmolol 100 mg Esmolol 200 mg	+	+	Esmolol 100 mg as effective as 200 mg but shorter duration of effect. Hypotension on induction.
Mallon <i>et al.</i> ²¹	Double-blind Randomized	45	Placebo Esmolol 100 mg Esmolol 200 mg	-	+	Supplementation required in 27% of esmolol patients.
Miller <i>et al.</i> ²²	Double-blind Randomized	45	Fentanyl 2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ + placebo Esmolol 1.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Esmolol 3.0 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	+	+	Hypotension with higher dose of esmolol.
Sheppard <i>et al.</i> ²³	Double-blind Randomized	45	Placebo Esmolol 100 mg Esmolol 200 mg	+	+	Systolic blood pressure controlled only at higher dose.
Oxorn <i>et al.</i> ²⁴	Double-blind Randomized	48	Placebo Esmolol 100 mg Esmolol 200 mg	-	+	Hypotension on induction with the higher dose.
Helfman <i>et al.</i> ²⁵	Double-blind Randomized	80	Placebo Lidocaine 200 mg Fentanyl 200 μg Esmolol 150 mg	+	+	Esmolol more effective than comparators for HR control. Timing of doses an issue.

prolonged.¹⁷ Metabolism of propranolol or metoprolol is primarily hepatic and thus affected by changes in liver blood flow/function.¹⁶

Esmolol has been available world-wide for several years and a large body of knowledge concerning its use both as a bolus injection and/or a continuous infusion is available. Leslie¹⁸ has suggested that bolus dose esmolol (as utilized in the study by Chung *et al.*)¹ might have application by anaesthetists in several areas: (1) to blunt the response to tracheal intubation;^{1,4,19-25} (2) where there is evidence of intraoperative myocardial ischaemia;²⁶⁻²⁸ (3) where there

is a history of coronary artery disease or risk factors;²⁹⁻³¹ (4) where there is a history of or development of supra-ventricular tachycardia;³²⁻³⁴ (5) hyperthyroidism;³⁵ (6) idiopathic subaortic stenosis; (7) tetralogy hypercyanotic spells; (8) electroconvulsive therapy-induced tachycardia and hypertension;^{36,37} (9) hyperdynamic cardiovascular system during a "light" or very short anaesthetic procedure, e.g., outpatients;³⁸ (10) tachycardia associated with "anaesthetic breakthrough";³⁹⁻⁴⁴ (11) tachycardia associated with vasodilator therapy for controlled hypotension;⁴⁵ (12) anaesthetic emergence hyperdynamic cardiovascular

activity;⁴⁶⁻⁴⁹ and its use in pheochromocytoma and to induce controlled hypotension is reported.^{50,51}

The question of concern to the P&T Committees, however, is not whether esmolol *can* be used in any of these circumstances, but whether it *should* be used – i.e., is *more efficacious* than other currently available modalities or is *more cost effective* than currently employed techniques.

Failure to blunt the response to intubation may have disastrous consequences⁵²⁻⁵⁴ in certain patient populations including those with coronary artery disease,⁵⁵ systemic arterial hypertension,^{56,57} aneurysmal vascular disease, and decreased intracranial compliance.^{52,58}

A number of agents has been used to blunt the response to intubation including *iv*⁵⁹ or topical lidocaine,^{25,59-61} vasodilators,⁶² beta adrenergic blockers,⁶³ narcotics,^{1,4,22,25,64-66} and inhaled anaesthetics.⁶⁷ All have potential drawbacks which limit their application. Narcotics may produce respiratory depression and tracheal rigidity,⁶⁸ lidocaine and vasodilators do not reliably obtund the heart rate response^{25,68,69} – although they usually obtund the blood pressure response, propranolol may be effective but its duration of action may extend to several hours and its nonselectivity leads occasionally to bronchospasm. Inhaled anaesthetics may obtund the very responses, e.g., the gag reflex we wish to keep intact prior to the induction of anaesthesia.

Studies examining the role of bolus esmolol in blunting the response to intubation are summarized in the Table. The majority of studies demonstrate that as a bolus dose of 2–3 mg · kg⁻¹, esmolol will blunt the heart rate and to a lesser extent blood pressure response to laryngoscopy but hypotension (although short-lived) post-intubation may occur. Timing of the dose (i.e., two minutes before intubation) is important.¹ Smaller doses of esmolol, i.e., 1–2 mg · kg⁻¹ are less effective unless combined with an opioid-fentanyl at 2 µg · kg⁻¹ four minutes before intubation as demonstrated in the study by Chung *et al.*¹

Clearly, esmolol alone can be used to blunt the response to tracheal intubation in most patients. In situations where control of the response to intubation is critical, a combination of agents such as the regimen employed by Chung *et al.* is recommended.¹ Esmolol, especially when combined with fentanyl, is a very reasonable and effective choice. Whether the costs of combining a bolus dose of esmolol with fentanyl to achieve control of the response to laryngoscopy is warranted will be a matter for debate in each of the P&T Committees.

Clearly esmolol is not just another BB and has many desirable features which makes it use during anaesthesia appealing. I believe that esmolol is both an unique and efficacious agent within the class of BB's available and meets the criteria for inclusion in the hospital formulary.

The decision will be difficult and centred around cost vs efficacy. Anaesthetists must ensure that they are informed about the drug and part of the review process.

Acknowledgement

The author wishes to acknowledge the assistance of Miss Polly Moores in the preparation of the manuscript.

L'esmolol, un autre bêta-bloqueur ?

Ce mois-ci, dans nos pages, Chung et ses collègues publient les résultats d'une étude randomisée et à double insu ayant pour objectif la prévention de la réaction déclenchée par la laryngoscopie et l'intubation : ils y évaluent l'efficacité d'une injection simple de fentanyl ou d'esmolol, ou l'association des deux drogues à doses réduites.¹ Leur rapport arrive à point car l'esmolol (Brevibloc) vient tout juste d'obtenir ici l'autorisation nécessaire pour usage clinique : les anesthésistes seront donc sollicités pour l'utiliser dans leur pratique journalière.

Les fonctions d'un comité de pharmacologie consistent à sanctionner, s'il se doit, l'avènement de nouveaux agents thérapeutiques en milieu hospitalier, de déterminer s'ils sont réellement efficaces et de prévenir l'augmentation des coûts. Sous un régime de contraintes budgétaires, la hausse des dépenses causée par l'ajout de nouveaux agents au formulaire peut signifier une réduction des services dans d'autres secteurs hospitaliers, incluant les inconvénients de mises à pieds, fermetures de lits, fermetures de salles d'opération, etc. L'inscription au formulaire d'un nouveau produit ne devient donc justifiable que si elle permet l'accession à une alternative thérapeutique nouvelle et avantageuse, ou encore que le produit à l'étude présente une caractéristique exclusive qui permet de le distinguer d'une famille de médicaments déjà inscrits ayant des caractéristiques identiques. L'esmolol peut être considéré dans cette dernière catégorie puisque sept bêta-bloqueurs sont déjà disponibles au Canada.²

L'esmolol s'administre uniquement par la voie veineuse à l'instar de deux autres bêta-bloqueurs : le propranolol et le métoprolol.² Trois présentations sont offertes : 1) des fioles de 10 mg · ml⁻¹ pour injection simple ; 2) des ampoules de 100 mg · ml⁻¹ et 3) de 250 mg · ml⁻¹ pour la perfusion. On peut réduire les coûts en ne stockant qu'une seule préparation et en minimisant le gaspillage. Les fioles

et ampoules ne contiennent pas d'agent de conservation et le fabricant recommande le remplacement d'une perfusion au moins toutes les 24 heures pour diminuer le risque de contamination.³

Le pH de la solution est ramené à 4,5–5,5. Ceci peut expliquer en partie la douleur de l'injection.⁴ La drogue est compatible avec les solutions intraveineuses d'usage courant mais non avec le bicarbonate de soude³ et le furosamide.⁵ On a documenté sa compatibilité avec l'atracurium, le pancuronium,⁶ le nitroprussiate,⁷ l'aminophylline, le brétylium, l'héparine et la procainamide.⁸

Chez douze volontaires en bonne santé, après une injection simple d'esmolol (30–150 mg), la disparition rapide du produit n'a pas permis de calculer la demi-vie de distribution et d'élimination.⁹ Les concentrations sont tombées sous le niveau de sensibilité de la méthode de titrage utilisée (HPLS détecteur ultraviolet) en deçà de 10–15 minutes.⁹ Les auteurs n'ont pu démontrer de façon consistante la corrélation réelle entre dose et concentration plasmatique. Le seul effet pharmacologique constant consiste à la prolonger l'intervalle PR à un degré indépendant de la posologie. L'effet maximal est observé⁶ dix minutes après l'injection alors que la concentration plasmatique d'esmolol est à son plus bas niveau (effet d'hystérésis). La fréquence cardiaque n'est pas modifiée même après les plus fortes doses (150 mg).

Sum et ses associés ont déterminé les paramètres pharmacocynétiques de l'esmolol après une perfusion intraveineuse continue de $400 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ pendant deux heures.¹⁰ La clairance s'établit à environ $285 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ avec une demi-vie de distribution de deux minutes et d'élimination de neuf minutes. Le volume de distribution se situe à $3,4 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$. Le métabolisme relève des estérases plasmatiques¹¹ et est indépendant des fonctions hépatique¹² et rénale.¹³ Moins de 1% de la drogue est excrétée inchangée dans l'urine et on retrouve 73% sous forme du métabolite acide ASL-8123 (1,500 moins puissant que l'esmolol).¹⁵ La demi-vie du métabolite se prolonge considérablement (4,1–42 heures) chez les insuffisants rénaux.¹⁵ La dialyse extrait 23% du produit. Ces données pharmacocynétiques démontrent que l'esmolol est un médicament à courte durée d'action, à installation et disparition rapides même après des perfusions prolongées. Cette caractéristique est unique parmi les bêta-bloqueurs mis à notre disposition. Pour ces derniers, la demi-vie d'élimination est de 3–5 heures,¹⁶ ce qui suggère un effet prolongé après un bolus et une différence cliniquement importante avec l'esmolol pour les perfusions de longue durée.¹⁷ Le métabolisme du propranolol ou du métoprolol est surtout hépatique, en conséquence affecté par les modifications du débit sanguin et de la fonction hépatiques.

On utilise l'esmolol partout dans le monde depuis plusieurs années et on connaît très bien son mode d'emploi en bolus ou en perfusion. Leslie¹⁸ croit que l'esmolol en bolus (tel qu'utilisé dans l'étude de Chung et coll.¹) pourrait trouver des applications dans plusieurs interventions anesthésiques : 1) pour atténuer la réponse à l'intubation endotrachéale;^{1,4,19–25} 2) durant les épisodes d'ischémie myocardique peropératoire; 3) chez les patients présentant des antécédents de maladie coronaire ou des facteurs de risque apparentés;^{29–31} 4) lorsque le patient a une histoire de tachycardie supraventriculaire;^{32–34} 5) dans l'hyperthyroïdie;³⁵ 6) dans la sténose sous-aortique idiopathique; 7) contre les attaques cyanogènes de la tétralogie de Fallot; 8) contre la tachycardie et l'hypertension consécutives à la sismothérapie;^{36,37} 9) pour stabiliser un système vasculaire hyperdynamique pendant une anesthésie légère ou une intervention courte, spécialement chez le patient ambulatoire;³⁸ 10) lors de tachycardie associée à un allègement de l'anesthésie peropératoire;^{39–44} 11) contre la tachycardie accompagnant l'hypotension contrôlée réalisée avec des vasodilatateurs;⁴⁵ 12) à l'émergence d'une l'anesthésie s'accompagnant d'hyperdynamisme cardiovasculaire.^{6–49} On rapporte aussi son utilisation pour la prise en charge du phéochromocytome et pour l'induction de l'hypotension délibérée.^{50,51} L'incapacité d'atténuer la réponse à l'intubation peut s'avérer désastreuse^{52–54} pour certains patients dont les coronariens,^{52–54} les hypertendus,^{56–57} les porteurs d'anévrisme et les malades dont la compliance intracrânienne est diminuée.^{52–58}

Les anesthésistes utilisent plusieurs produits pour atténuer la réponse à l'intubation dont la lidocaïne topique ou *iv*,^{25,59–61} les vasodilatateurs, les bêta-bloqueurs,⁶³ les opiacés^{1,4,22,25,64–66} et les agents d'inhalation. Tous ont des inconvénients potentiels qui limitent leur application. Les opiacés peuvent produire une dépression respiratoire, de la rigidité tronculaire;⁶⁸ la lidocaïne et les vasodilatateurs sont plus ou moins fiables pour le contrôle de la tachycardie,^{25,68,69} bien qu'ils abolissent ordinairement l'hypertension; le propranolol est la plupart du temps efficace mais son activité peut se prolonger pendant de longues heures et son manque de sélectivité peut provoquer du bronchospasme; les agents d'inhalation peuvent éteindre certaines réactions que nous désirons conserver intactes comme le réflexe pharyngé pendant l'induction de l'anesthésie.

Les études concernant la suppression de la réponse à l'intubation par un bolus d'esmolol sont résumées au tableau. La majorité des observations montrent qu'un bolus de $2–3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ d'esmolol prévient la tachycardie et à un degré moindre, l'augmentation de la pression artérielle, de la laryngoscopie mais une brève période d'hypotension

TABLEAU Efficacité de l'esmolol en bolus sur la réponse à la laryngoscope

Auteurs	Modèle	n	Comparaisons	Réponse à l'esmolol		
				T.A.	Fc	Commentaire
Chung et coll. ¹	Double insu et randomisation	99	Fentanyl 2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ Esmolol 2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Esmolol 2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Fentanyl 2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ Fentanyl 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	+	-	L'association de fentanyl et d'esmolol à faibles doses supérieure à chacun des agents seuls. Bloc inadéquat de la réponse cardiaque
Miller et coll. ⁴	Multi-centrique et randomisation	548	Placebo Esmolol 100 mg Esmolol 200 mg Fentanyl 2-3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ Fentanyl 4-7 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ + autres	-	+	Efficacité prouvée malgré multiples comparaisons. Résultats supérieurs avec opiacés à petites doses. Esmolol 100 mg a moins d'effets secondaires
Parnass et coll. ¹⁹	Double insu et randomisation	30	Placebo Esmolol 100 mg Esmolol 200 mg	+	+	Esmolol 100 mg aussi efficace que 200 mg
Ebert et coll. ²⁰	Double insu et randomisation	32	Placebo Esmolol 100 mg Esmolol 200 mg	+	+	Esmolol 100 mg aussi efficace que 200 mg mais effet de plus courte durée. Hypotension à l'induction
Mallon et coll. ²¹	Double insu et randomisation	45	Placebo Esmolol 100 mg Esmolol 200 mg	-	+	Supplémentation requise dans 27% des cas d'esmolol
Miller et coll. ²²	Double insu et randomisation	45	Fentanyl 2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ + placebo Esmolol 1.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Esmolol 3.0 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	+	+	Hypotension avec les plus hautes doses d'esmolol
Sheppard et coll. ²³	Double insu et randomisation	45	Placebo Esmolol 100 mg Esmolol 200 mg	+	+	La pression systolique n'est contrôlée qu'avec la plus forte dose
Oxorn et coll. ²⁴	Double insu et randomisation	48	Placebo Esmolol 100 mg Esmolol 200 mg	-	+	Hypotension à l'induction avec la dose la plus forte
Helfman et coll. ²⁵	Double insu et randomisation	80	Placebo Lidocaïne 200 mg Fentanyl 200 μg Esmolol 150 mg	+	+	Esmolol plus efficace que les autres agents pour le contrôle de Fc. La synchronisation est importante

peut survenir après l'intubation. La synchronisation de la dose (deux minutes avant l'intubation) est importante. Des doses moindres d'esmolol sont efficaces lorsqu'elles sont associées à un morphinique comme le fentanyl 2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, quatre minutes avant l'intubation comme le démontrent Chung et ses collaborateurs.¹

De toute évidence, l'esmolol peut être utilisé pour atténuer la réaction à l'intubation chez la plupart des patients. Dans les situations où le contrôle de cette réponse est critique, une association d'agents comme le suggère

Chung et coll. est recommandable,¹ spécialement le fentanyl. La question du coût de cette association esmolol-fentanyl injectée en bolus deviendra un bon sujet de discussion pour les membres du comité de pharmacologie.

L'esmolol n'a rien d'un bêta-bloqueur ordinaire et présente plusieurs caractéristiques désirables et attrayantes pour l'anesthésiste. Je crois que l'esmolol est à la fois unique et efficace dans sa classe et qu'il rencontre les critères d'inscription au formulaire de l'hôpital. Cette décision reposera sur l'analyse comparative des coûts et de

l'efficacité. Les anesthésistes se doivent de bien connaître le médicament et ils doivent participer activement au processus d'évaluation.

References

- 1 Chung KS, Sinatra RS, Halevy JD, et al. A comparison of fentanyl, esmolol, and their combination as anesthetic adjuncts during rapid sequence induction. *Can J Anaesth* 1992; 39: 000–00.
- 2 Compendium of Pharmaceuticals and Specialties: 26th ed. Canadian Pharmaceutical Association; Ed. CME Krogh, 1991, Toronto, pp 1–1336.
- 3 Product Monograph – Brevibloc® (esmolol hydrochloride), DuPont Pharma, DuPont Merck Pharma Inc., Mississauga, Ontario, 1992.
- 4 Miller DR, Martineau RJ, Wynands JE, et al. Bolus administration of esmolol for controlling the haemodynamic response to tracheal intubation: the Canadian multicentre trial. *Can J Anaesth* 1991; 38: 849–58.
- 5 Thompson DE, Thompson GD. Visual compatibility of esmolol hydrochloride and furosemide in 5% dextrose or 0.9% sodium chloride injections. *Am J Hosp Pharm* 1987; 44: 2740.
- 6 Savitsky ME. Visual compatibility of neuromuscular blocking agents with various injectable drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 820–1.
- 7 Karnatz NN, Wong J, Baaske DM, et al. Stability of esmolol hydrochloride and sodium nitroprusside in intravenous admixtures. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 101–4.
- 8 Schaaf LJ, Robinson DH, Vogel GJ, et al. Stability of esmolol hydrochloride in the presence of aminophylline, bretylium tosylate, heparin sodium, and procainamide hydrochloride. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 1567–71.
- 9 Sintetos AL, Hulse J, Pritchett ELC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esmolol administered as an intravenous bolus. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 112–7.
- 10 Sum CY, Yacobi A, Kartzinel R, et al. Kinetics of esmolol, an ultra-short-acting beta blocker, and of its major metabolite. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 427–34.
- 11 Quon CY, Stampfli HF. Biochemical properties of blood esmolol esterase. *Drug Metab Dispos* 1985; 13: 420–4.
- 12 Buchi KN, Rollins DE, Tolman KG, et al. Pharmacokinetics of esmolol in hepatic disease. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 880–4.
- 13 Flaherty JF, Wong B, LaFollette G, et al. Pharmacokinetics of esmolol and ASL-8123 in renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 321–7.
- 14 Shaffer JE, Quen CY, Georezynski RJ. Beta adreno-receptor antagonist potency and pharmacodynamics of ASL-8123, the primary acid metabolite of esmolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11: 187–92.
- 15 Achari R, Drissel D, Matier WL, et al. Metabolism and urinary excretion of esmolol in humans. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 44–7.
- 16 Stoelting RK. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, 2nd ed., Philadelphia, 1991, JP Lippincott, pp 295–310.
- 17 Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334–41.
- 18 Leslie JB. Bolus dose esmolol for anesthesia: is there a need? *J Clin Anesth* 1990; 2: 215–20.
- 19 Parnass SM, Rothenberg DM, Kerchberger JP, Ivankovich AD. A single bolus dose of esmolol in the prevention of intubation-induced tachycardia and hypertension in an ambulatory surgery unit. *J Clin Anesth* 1990; 2: 232–7.
- 20 Ebert TJ, Bernstein JS, Stowe DF, Roerig D, Kampine JP. Attenuation of hemodynamic responses to rapid sequence induction and intubation in healthy patients with a single bolus of esmolol. *J Clin Anesth* 1990; 2: 243–52.
- 21 Mallon JS, Hew E, Wald R, et al. Bolus doses of esmolol for the prevention of postintubation hypertension and tachycardia. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4 (Suppl 2): 27–30.
- 22 Miller DR, Martineau RJ, Hull KA, et al. Bolus administration of esmolol for controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation: efficacy and effects on myocardial performance. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4 (Suppl 2): 31–6.
- 23 Sheppard S, Eagle CJ, Strunin L. A bolus dose of esmolol attenuates tachycardia and hypertension after tracheal intubation. *Can J Anaesth* 1990; 37: 202–5.
- 24 Oxorn D, Knox JWD, Hill J. Bolus doses of esmolol for the prevention of perioperative hypertension and tachycardia. *Can J Anaesth* 1990; 37: 206–9.
- 25 Helfman SM, Gold MI, DeLisser EA, et al. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl, or esmolol? *Anesth Analg* 1991; 72: 482–6.
- 26 Miller DR, Martineau RJ. Bolus administration of esmolol for the treatment of intraoperative myocardial ischaemia. *Can J Anaesth* 1989; 36: 593–7.
- 27 Kanitz DD, Ebert TJ, Kampine JP. Intraoperative use of bolus doses of esmolol to treat tachycardia. *J Clin Anesth* 1990; 2: 238–42.
- 28 Menkhaus PG, Reves JG, Kissin I, et al. Cardiovascular effects of esmolol in anesthetized humans. *Anesth Analg* 1985; 64: 327–34.
- 29 Kirshenbaum JM, Kloner RA, Antman EM, et al. Use of an ultra short-acting β -blocker in patients with acute myocardial ischemia. *Circulation* 1985; 72: 873–80.
- 30 Labovitz AJ, Barth C, Castello R, et al. Attenuation of myocardial ischemia during coronary occlusion by ultra-short-acting beta adrenergic blockade. *Am Heart J* 1991; 121: 1347–52.

- 31 Wallis DE, Wedel VA, Scanlon PJ, et al. Effect of esmolol on the ventricular fibrillation threshold. *Pharmacology* 1988; 36: 9–15.
- 32 The Esmolol Multicenter Study Research Group: efficacy and safety of esmolol vs propranolol in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias: a multicenter double-blind clinical trial. *Am Heart J* 1985; 110: 913–22.
- 33 Gray RJ, Bateman TM, Czer LS, et al. Esmolol: a new ultrashort-acting beta-adrenergic blocking agent for rapid control of heart rate in postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1451–6.
- 34 Tuman KJ, McCarthy RJ, Wong CA, et al. Comparative effects of esmolol and verapamil in a model of a supraventricular tachydysrhythmia. *Anesthesiology* 1990; 73: 467–73.
- 35 Brunette DD, Rothong C. Emergency department management of thyrotoxic crisis with esmolol. *Am J Emerg Med* 1991; 9: 232–4.
- 36 Howie MB, Black HA, Zvara D, et al. Esmolol reduces autonomic hypersensitivity and length of seizures induced by electroconvulsive therapy. *Anesth Analg* 1990; 71(4): 384–8.
- 37 Kovac AL, Goto H, Pardo MP, et al. Comparison of two esmolol bolus doses on the haemodynamic response and seizure duration during electroconvulsive therapy. *Can J Anaesth* 1991; 38: 204–9.
- 38 Sandler AN, Leitch LF, Badner NH, et al. Esmolol compared with placebo in preventing increases in heart rate and blood pressure during rigid bronchoscopy. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4 (Suppl 2): 44–50.
- 39 Nicholson SC, Jobes DR, Quinlan JJ. Cardiovascular effects of esmolol in patients anesthetized with sufentanil-pancuronium for myocardial revascularisation. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4 (Suppl 2): 55–8.
- 40 Kataja JHK, Kaukinen S, Viinamäki OVK, et al. Esmolol for treatment of hypertension and tachycardia in patients during and after abdominal aortic surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4 (Suppl 2): 37–43.
- 41 Girard D, Shulman BJ, Thys DM, et al. The safety and efficacy of esmolol during myocardial revascularization. *Anesthesiology* 1986; 65: 157–64.
- 42 Ramsay JG. Esmolol (Editorial). *Can J Anaesth* 1991; 38: 155–8.
- 43 Newsome LR, Roth JV, Hug CC Jr., et al. Esmolol attenuates hemodynamic responses during fentanyl-pancuronium anesthesia for aortocoronary bypass surgery. *Anesth Analg* 1986; 65: 451–6.
- 44 Harrison L, Ralley FE, Wynands JE, et al. The role of an ultra short-acting adrenergic blocker (esmolol) in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 1987; 66: 413–8.
- 45 Edmondson R, DelValle O, Shah N, et al. Esmolol for potentiation of nitroprusside-induced hypotension: impact on the cardiovascular, adrenergic, and renin-angiotensin systems in man. *Anaesth Analg* 1989; 69: 202–6.
- 46 Kataria B, Dubois M, Lea D, et al. Evaluation of intravenous esmolol for treatment of postoperative hypertension. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4 (Suppl 2): 13–6.
- 47 Gray RJ, Bateman TM, Czer LSC, et al. Comparison of esmolol and nitroprusside for acute post-cardiac surgical hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 59: 887–91.
- 48 Gibson BE, Black S, Maass L, et al. Esmolol for the control of hypertension after neurologic surgery. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 650–3.
- 49 Muzzi DA, Black S, Losasso TJ, et al. Labetalol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery. *Anesth Analg* 1990; 70: 68–71.
- 50 Mihm FG, Sandhu JS, Brown MD, et al. Short-acting beta-adrenergic blockade as initial drug therapy in pheochromocytoma. *Crit Care Med* 1990; 18: 673–4.
- 51 Ornstein E, Young WL, Ostapovich N, et al. Deliberate hypotension in patients with intracranial arteriovenous malformations: esmolol compared with isoflurane and sodium nitroprusside. *Anesth Analg* 1991; 72: 639–44.
- 52 Fox EJ, Sklar GS, Hill CH, et al. Complications related to the pressor response to endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1977; 47: 524–5.
- 53 Sørensen MB, Jacobsen E. Pulmonary hemodynamics during induction of anesthesia. *Anesthesiology* 1977; 46: 246–51.
- 54 Tomori Z, Widdicombe JG. Muscular, bronchomotor and cardiovascular reflexes elicited by mechanical stimulation of the respiratory tract. *J Physiol* 1969; 200: 25–49.
- 55 Roy WL, Edelist G, Gilbert B. Myocardial ischemia during noncardiac surgical procedures in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1979; 51: 393–7.
- 56 Prys-Roberts C, Greene LT, Meloche R, et al. Studies of anaesthesia in relation to hypertension II: haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1971; 43: 531–46.
- 57 Shepard LC, Gelman S, Reeves JG, et al. Humoral response of hypertensive patients to laryngoscopy. *Anesth Analg* 1981; 60: 276–7.
- 58 Shapiro HM, Wyte SR, Harris AB, Galindo A. Acute intraoperative intracranial hypertension in neurosurgical patients: mechanical and pharmacologic factors. *Anesthesiology* 1972; 37: 399–405.
- 59 Stoelting RK. Blood pressure and heart rate changes during short-duration laryngoscopy for tracheal intubation: Influence of viscous or intravenous lidocaine. *Anesth Analg* 1978; 57: 197–9.
- 60 Denlinger JK, Ellison N, Ominsky AJ. Effects of intratracheal lidocaine on circulatory responses to tracheal intubation. *Anesthesiology* 1974; 41: 409–12.
- 61 Hamill JF, Bedford RF, Weaver DC, et al. Lidocaine before endotracheal intubation: intravenous or

- laryngotracheal? *Anesthesiology* 1981; 55: 578–81.
- 62 *Stoelting RK*. Attenuation of blood pressure response to laryngoscopy and tracheal intubation with sodium nitroprusside. *Anesth Analg* 1979; 58: 116–9.
- 63 *Safwat AM, Reitan JA, Misle GR, et al*. Use of propranolol to control rate-pressure product during cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 1981; 60: 732–5.
- 64 *Martin DE, Rosenberg H, Aukburg SJ, et al*. Low-dose fentanyl blunts circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth Analg* 1982; 61: 680–4.
- 65 *Iyer V, Russell W*. Induction using fentanyl to suppress the intubation response in the cardiac patient: what is the optimal dose? *Anaesth Intens Care* 1988; 16: 411–7.
- 66 *Dahlgren N, Messeter K*. Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl. *Anaesthesia* 1981; 36: 1022–6.
- 67 *King B, Harris L, Greifstein F, et al*. Reflex circulatory responses to direct laryngoscopy and tracheal intubation performed during general anesthesia. *Anesthesiology* 1951; 12: 556–66.
- 68 *Splinter WM, Cervenka F*. Haemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation in geriatric patients: effects of fentanyl, lidocaine and thiopentone. *Can J Anaesth* 1989; 36: 370–6.
- 69 *Chraemmer-Jørgensen B, Høilund-Carlsen PF, Marving J, et al*. Lack of effect of intravenous lidocaine on hemodynamic responses to rapid sequence induction of general anesthesia: a double-blind controlled clinical trial. *Anesth Analg* 1986; 65: 1037–41.