Review Article

Intérêt des bêta-bloquants en médecine périopératoire. Première partie: notions fondamentales

V. Piriou MD PhD,
A. Aouifi MD,
J.J. Lehot MD PhD

Objectif : Rappeler les notions de pharmacologie et de physiopathologie nécessaires à l'utilisation des bêta-bloquants (BB) en médecine périopératoire.

Sources : Recherche manuelle et informatisée de la littérature. (mots-clés : anesthesia and beta-blocker, surgery and beta-blocker).

Constatations principales : Les BB cardiosélectifs bloquent préférentiellement les bêta-1 récepteurs, induisant une diminution de la fréquence cardiaque et de l'inotropisme, conduisant à la diminution de la consommation d'oxygène myocardique. Les BB non cardiosélectifs bloquent également les bêta-2 récepteurs, induisent une élévation des résistances vasculaires périphériques et bronchiques et augmentent les contractions utérines. Cependant, certains BB possèdent des effets vasodilatateurs (carvédilol, céliprolol, labétalol).

Les contre-indications des BB résultent logiquement de leurs effets pharmacologiques. Le traitement BB tend à augmenter la densité des bêta-récepteurs membranaires, expliquant les manifestations d'hyperactivité du système nerveux sympathique observées lors de leur sevrage.

Depuis la découverte du propranolol en 1964, les BB ont connu des fortunes diverses en anesthésie. Initialement, la sympatholyse partielle qu'ils induisent a été redoutée dans les situations de stress provoquées par les agents anesthésiques et surtout les manipulations chirurgicales. Cependant, les travaux publiés à partir de 1973 ont suggéré un effet hémodynamique protecteur.

Conclusion : Les travaux récents ont démontré le caractère bénéfique de la poursuite des traitements BB jusqu'à l'anesthésie à l'exception des manifestations d'intolérance telles que l'hypotension ou la bradycardie sévère.

Purpose: To review the pharmacologic and pathophysiologic information necessary to prescribe beta-blockers (BB) in perioperative medicine.

Data source: Manual retrieval and electronic research of the literature using MEDLINE (key-words: anesthesia and beta-blocker; surgery and beta-blocker).

Data synthesis: Cardioselective BB inhibit preferentially beta-1 receptors, inducing a decrease in heart rate and cardiac inotropism leading to reduction of oxygen myocardial consumption. Non-cardioselective BB inhibit also beta-2 receptors, increasing bronchial and peripheral vascular resistances and uterine contractions. However, some BB are also vasodilators (carvedilol, celiprolol, labetalol).

Contraindications to BB result logically from their pharmacological effects. Treatment with BB increases membrane beta-receptor density; this explains sympathetic overactivity observed during weaning of treatment.

Since the discovery of propranolol in 1964, the use of BB has been controversial in anesthesia. Formerly, the adverse effects of partial sympatholysis during anesthesia and surgery were feared. However, since 1973, experimental and clinical data have suggested a protective hemodynamic effect.

Conclusion: Continued administration of BB up to the time of anesthesia has been encouraged except in patients with signs of intolerance such as hypotension or excessive bradycardia.

Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Cardiovasculaire & Pneumologique L. Pradel, B.P. Lyon Montchat - 69394 Lyon Cedex 03, France. Phone: 33-4-72-11-89-33; Fax: 33-4-72-35-73-14; E-mail: lehot@cismun.univ-lyon1.fr
Accepted for publication March 8, 2000.

TABLE DES MATIÈRES - 1ère PARTIE

Notions fondamentales

- 1 Méthodes
- 2 Aspects fondamentaux
 - 2.1 Mécanisme d'action
 - 2.2 Sous-types de bêta-récepteurs
 - 2.3 Effets pharmacologiques des bêta-bloquants
- 3 Particularités des bêta-bloquants
 - 3.1 Cardiosélectivité
 - 3.2 Activité sympathomimétique intrinsèque
 - 3.3 Effets anti-arythmiques
 - 3.4 Effets vasodilatateurs
 - 3.5 Pharmacocinétique
- 4 Contre-indications
- 5 Précautions d'emploi et conduite à tenir en cas de surdosage
- 6 Bêta-bloquants en anesthésie
 - 6.1 Interférences avec l'anesthésie générale et les stimuli opératoires
 - 6.2 Interférences avec l'anesthésie locorégionale
 - 6.3 Interférences avec l'hémodilution isovolémique

LE but du présent article de revue est de rappeler aux anesthésiologistes les notions de pharmacologie et de physiopathologie nécessaires à l'utilisation des bêta-bloqueurs (BB) en médecine périopératoire. Dans un second article seront abordées les notions pratiques de thérapeutique.

Les BB sont des antagonistes compétitifs et sélectifs des récepteurs bêta-adrénergiques. Ils s'opposent donc à une partie des effets du système sympatho-adrénergique. Depuis l'individualisation des récepteurs adrénergiques alpha et bêta par Alhquist¹ les pharmacologues n'ont cessé de créer des molécules, agonistes ou antagonistes, de plus en plus sélectives et, partant, capables de provoquer l'action désirée avec le moins possible d'effets secondaires. Depuis la découverte du propranolol par Sir James Black en 1964, l'utilisation des BB n'a cessé de se développer en dépit de l'apparition des bloqueurs des canaux calciques. L'intérêt pour les BB s'est renouvelé avec l'introduction d'une molécule à demi-vie très brève, l'esmolol, et la mise en évidence de l'efficacité des BB dans le traitement de certaines formes d'insuffisance cardiaque, de l'infarctus myocardique et dans la prévention de l'ischémie myocardique périopératoire.

1. Méthodes

L'extraction des données a été effectuée manuellement et sur la base de données de la *National Library*

of Medicine (US) à partir des mots-clés suivants: *anesthesia, surgery and beta-blocker*. Il s'agit d'une revue non systématique. Les essais cliniques randomisés sont sélectionnés préférentiellement.

2. Aspects fondamentaux

2.1 Mécanismes d'action

Les bêta-récepteurs membranaires viscéraux sont stimulés par les catécholamines libérées, d'une part par les neurones sympathiques postganglionnaires et, d'autre part, par la médullo-surrénale. Il en résulte une internalisation de ces récepteurs, c'est-à-dire leur passage vers la face membranaire endocellulaire, et l'activation d'une protéine stimulante (Gs), ce qui déclenche l'activation intracellulaire de l'adényl-cyclase. Cette dernière transforme l'ATP en AMP cyclique. L'AMP cyclique phosphoryle le composant protéique des canaux calciques potentiel-dépendants (voltage operated channels, VOC). Il s'ensuit une augmentation du nombre de VOC ouverts lors d'une dépolarisation, d'où une pénétration intracytosolique de calcium responsable de l'activation intracellulaire.² L'internalisation d'un récepteur bêta-adrénergique entraîne également sa désensibilisation. Un phénomène inverse intervient si la stimulation agoniste diminue ou si le récepteur est occupé par un BB.³

Ces phénomènes permettraient d'expliquer les manifestations de "rebond" à l'arrêt brutal d'un BB et de comprendre qu'au cours des insuffisances cardiaques graves, la densité des bêta-récepteurs est diminuée par une intense stimulation adrénergique.

2.2 Sous-types de bêta-récepteurs

Les bêta-récepteurs se divisent en trois sous-types:

- les bêta-1 récepteurs sont situés principalement dans le coeur; leur activation augmente l'inotropisme, la fréquence cardiaque, la conduction auriculo-ventriculaire et l'excitabilité cardiaque.
- les bêta^{1,2} récepteurs sont essentiellement extracardiaques (bronches, vaisseaux, tractus digestif, utérus); leur stimulation entraîne une relaxation des fibres musculaires lisses. Ils sont minoritaires dans le myocarde⁴ mais semblent moins désensibilisés par l'insuffisance cardiaque.
- les bêta¹⁻³ récepteurs n'ont pas de rôle cardiovasculaire évident mais interviennent dans le métabolisme lipidique.

2.3 Effets pharmacologiques des bêta-bloquants

L'efficacité des BB dans l'angor est attribuée à une baisse de la consommation d'oxygène myocardique (MV_{O₂}). Celle-ci procède d'un effet chronotrope négatif (notamment à l'exercice) et inotrope négatif.

Alors que le propranolol augmente les résistances périphériques totales⁵ par blocage des récepteurs bêta-2 vasculaires et baisse du débit cardiaque, la pression artérielle baisse par diminution de la fréquence cardiaque, de la contractilité myocardique et éventuellement de l'activité rénine plasmatique. La part respective jouée par l'abaissement de la fréquence cardiaque et de la contractilité pour expliquer l'amélioration de l'angor d'effort est variable selon les auteurs. Ainsi, Guth *et coll.*⁶ pensent que la diminution de fréquence est prépondérante puisqu'un agent bradycardisant non bêta-bloquant (UL-FS 49) améliore la tolérance à l'exercice chez le chien porteur d'une sténose coronaire sans diminution de la contractilité. A l'inverse, Zalewski *et coll.*⁷ montrent que, lors d'angioplasties endoluminales, l'injection intrac coronaire de propranolol diminue l'amplitude du sus-décalage du segment ST sans modification de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, laissant penser qu'un effet régional du propranolol intervient. De plus, le propranolol n'augmentant les résistances vasculaires que dans les régions non ischémiques du myocarde, le flux sanguin coronaire peut alors être redistribué par les collatérales vers les régions ischémiques.⁸

Certains effets cardiaques sont préjudiciables. Les BB n'agissent pas sur le spasme coronaire et peuvent, à l'occasion, le favoriser.⁹ La bradycardie et la baisse d'inotropisme augmentent le temps d'éjection systolique et le volume télédiastolique ventriculaire gauche; cela tend à augmenter la MVO_2 . Cependant, l'effet final est une diminution de MVO_2 , notamment à l'exercice.

Les circulations locales sont diversement affectées: au niveau des membres, les résistances vasculaires sont élevées par les BB sans activité sympathomimétique intrinsèque (ASI), surtout s'ils ne sont pas cardiosélectifs. En présence de BB possédant une ASI, elles peuvent au contraire s'abaisser. Il en est de même en ce qui concerne les circulations rénale¹⁰ et cérébrale.¹¹ Au niveau hépatique, le propranolol diminue le débit artériel et la pression portale.¹² La circulation pulmonaire est peu affectée par les BB avec ASI. Ceux qui sont dépourvus d'ASI augmentent la pression de remplissage ventriculaire gauche.

La plupart des autres effets s'expliquent par un blocage des bêta-2 récepteurs à l'exception de la diminution de la sécrétion de rénine qui passe par un blocage des bêta-1 récepteurs. En effet, les bronches possèdent une majorité de récepteurs bêta-2 adrénergiques dont la stimulation entraîne une bronchodilatation.¹³ Les BB sont donc bronchoconstricteurs, en particulier chez les asthmatiques. La sélectivité bêta-1 et l'ASI diminuent l'activité bronchoconstrictrice des BB.¹⁴

Du fait de l'intrication des effets directs et indirects, l'effet global des BB sur la fonction rénale est très variable, la diurèse pouvant être diminuée, inchangée ou augmentée en fonction du BB utilisé.¹⁵

Les BB réduisent la pression intra-oculaire chez les glaucomateux. Les collyres contenant du timolol peuvent induire des bradycardies sinusoïdales sévères¹⁶ alors que ceux contenant du bétaxolol ou du métipranolol ont moins d'effets cardiaques.¹⁷ Enfin, au niveau de l'utérus gravide, les BB augmentent la fréquence et la force des contractions.¹⁸ Cependant, ils sont bien tolérés chez la femme enceinte.¹⁹

Les BB diminuent les taux plasmatiques d'angiotensine II et d'aldostérone.²⁰ Les BB non sélectifs préviendraient l'effet hypokaliémiant de doses élevées d'adrénaline²¹ et du *stress* peropératoire.²² Ils s'opposeraient également à l'hypophosphorémie induite par le traumatisme chirurgical.²³

Le propranolol dévie vers la droite la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine²⁴ et pourrait ainsi améliorer l'oxygénation tissulaire. Enfin, la sécrétion de glucagon en réponse à une hypoglycémie physiologique est inhibée par les BB et la glycogénolyse hépatique est diminuée. Il en résulte une aggravation des hypoglycémies mais la sélectivité bêta-1 et l'ASI diminueraient ces effets.²⁵

3. Particularités des bêta-bloquants

A partir d'une structure de base, des molécules possédant des propriétés sensiblement différentes ont été synthétisées (Tableau I). Certaines d'entre elles sont utilisables par voie parentérale (Tableau II).

3.1 Cardiosélectivité

L'utilisation de BB marqués a permis de distinguer des molécules très sélectives pour les bêta-1 récepteurs comme le métoprolol et le bisoprolol, alors que l'aténolol et l'acébutolol possèdent une sélectivité plus faible; à l'opposé, le propranolol, le pindolol, le sotalol et le timolol possèdent une affinité équivalente pour les récepteurs bêta-1 et bêta-2.

Cependant la sélectivité s'atténue si la posologie augmente.²⁶ Le métoprolol diminue le volume expiré maximal des asthmatiques, mais à un degré moindre que le propranolol pour une posologie bloquant les bêta-1 récepteurs de manière identique.²⁷ Le céliprolol ne présenterait pas cet inconvénient.²⁸ De Bruin *et coll.*²⁹ ont suggéré que les BB cardiosélectifs antagoniseraient moins la tachycardie induite par l'isoproterenol; en revanche, les BB antagonisent tous de la même façon la tachycardie induite par les stimuli chirurgicaux.²⁹

TABLEAU I Principaux bêta-bloqueurs et leurs propriétés spécifiques

Dénomination commune internationale	Cardio-sélectivité relative	A.S.I.	E.S.M.	Demi-vie plasmatique d'élimination	Voie métabolique prépondérante
ACEBUTOLOL	+	+	+	3 hr	H/R
ATENOLOL	+	0	0	6-8 hr	R
BISOPROLOL	+++	0		11 hr	H/R
CARVEDILOL	0	0	+	6-10 hr	H
CELIPROLOL (c)	+	+	0	4-6 hr	H/R
ESMOLOL	+	0	+	9 min	estérases
LABETALOL (b)	0	+	0	4 hr	H
METOPROLOL	++	0	±	2,5-5 hr	H
OXPRENOLOL	0	++	+	1-2 hr	H/R
PINDOLOL	0	+++	+	3-4 hr	H/R
PROPRANOLOL	0	0	++	3-5 hr	H
SOTALOL (a)	0	0	0	10-20 hr	R
TERTATOLOL (d)	0	0	0	3 hr	H/R
TIMOLOL	0	±	0	4 hr	H/R

A.S.I.: Activité sympathomimétique intrinsèque, E.S.M.: Effet stabilisant de membrane, H: Hépatique, R: Rénale

(a): action anti-arythmique de classe III (*amiodarone-like*)

(b): action alpha-bloquante

(c): propriétés bêta-2 agonistes et vasodilatatrices directes

(d): augmente le débit sanguin rénal par vasodilatation

TABLEAU II Bêta-bloquants administrables par voie intraveineuse

DCI	Fixation protéique (%)	Bolus de titration	Dose d'attaque maximale	Dose d'entretien
acébutolol	15	5 mg (5 min)	1 mg.kg ⁻¹ (30 min)	1 à 2 mg.kg ⁻¹ .24h ⁻¹
aténolol	10	5 mg (5 min)	10 mg	20 mg.24h ⁻¹
esmolol	55	500 µg.kg ⁻¹ (1 min)	1 mg.kg ⁻¹ (10 min)	50 à 300 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹
labétalol	50	150 µg.kg ⁻¹ (2 min)	1 mg.kg ⁻¹	2,5 mg.kg ⁻¹ .24h ⁻¹
métoprolol	10	5 mg (5 min)	20 mg	20 à 30 mg.24h ⁻¹
propranolol	90	1 mg (1 min)	5 mg	relai oral
sotalol	5	0,5 mg.kg ⁻¹	1,5 mg.kg ⁻¹ (10 min)	5 mg.kg ⁻¹ .24h ⁻¹

DCI: dénomination commune internationale.

Les posologies sont données chez l'adulte et à titre indicatif, mais doivent être adaptées à l'état de chaque patient.

3.2 Activité sympathomimétique intrinsèque (ou activité agoniste partielle)

La capacité de certaines molécules de bloquer et de stimuler à la fois les bêta-récepteurs est connue. Comme l'activité antagoniste, l'activité agoniste peut être sélective des récepteurs bêta-1 (acébutolol, xamotérol), bêta-2 (dilévalol) ou porter sur les deux sous-types de récepteurs (oxprénolol, pindolol).^{30,31} Ces deux dernières catégories diminuent les résistances vasculaires périphériques³² en stimulant les bêta-2 récepteurs

vasodilatateurs.³³ Ils ralentissent moins la fréquence cardiaque au repos que les BB dépourvus d'ASI.

3.3 Effets anti-arythmiques

Les BB représentent les agents anti-arythmiques de classe II dans la classification de Vaughan-Williams. De plus, l'effet stabilisant de membrane, appelé également effet anesthésique local ou *quinidine-like*, permettrait d'assimiler certains BB comme le propranolol aux agents anti-arythmiques de classe I. Cependant, ce

dernier effet demande des doses beaucoup plus élevées que celles nécessaires au bêta-blocage. Enfin, le sotalol possède des effets anti-arythmiques de classe III.

3.4 Effets vasodilatateurs

La pharmacopée s'est enrichie de nouvelles molécules bêta-bloquantes possédant des effets vasodilatateurs (carvédilol, céliprolol, labétalol) prévenant l'élévation des résistances vasculaires systémiques. Le labétalol et le carvédilol possèdent un antagonisme α -1 adrénergique sur la circulation artérielle. Les autres molécules agissent par un mécanisme différent.³⁴

3.5 Pharmacocinétique

Schématiquement, les BB hydrosolubles (aténolol, nadolol) sont partiellement absorbés par le tractus digestif, sont peu ou pas métabolisés, et sont éliminés principalement sous forme inchangée dans les urines. Au contraire, les composés liposolubles (propranolol, métoprolol, pindolol) sont absorbés presque complètement par voie digestive, sont métabolisés principalement dans le foie (effet de premier passage hépatique) (Tableau I) et donnent parfois naissance à des métabolites actifs.³⁵ Ainsi, le diacébutolol est un métabolite de l'acébutolol; à la différence de ce dernier, il ne serait pas cardiosélectif et sa concentration plasmatique et sa demi-vie sont supérieures à celle de l'acébutolol.³⁶ La connaissance de la voie métabolique permet d'ajuster la posologie à la fonction hépatique ou rénale.

La demi-vie plasmatique est plus brève que la demi-vie biologique,^{37,38} probablement par accumulation tissulaire.³⁹ Ainsi, il n'a pas pu être rapporté de corrélation satisfaisante entre taux plasmatique et efficacité thérapeutique.⁴⁰ Ceci a conduit certains auteurs à pratiquer des tests à l'isoprotérénol pour déterminer le degré de bêta-blocage effectif des patients avant l'anesthésie.⁴¹

Les BB peuvent modifier le métabolisme d'autres médicaments, soit en diminuant le débit cardiaque ou hépatique, soit en modifiant le métabolisme oxydatif. Par exemple, le propranolol diminue la clairance de la lidocaïne de 25%,⁴² celle du diazépam de 17%⁴³ et celle de la théophylline d'environ un tiers.⁴⁴

A l'inverse, les médicaments qui altèrent les fonctions microsomiales hépatiques modifient le métabolisme des BB liposolubles. Ainsi, les inducteurs enzymatiques tels que les barbituriques diminuent les taux plasmatiques de propranolol, timolol, métoprolol et oxprénolol. Au contraire, les médicaments qui réduisent l'activité microsomiale tels que la cimétidine diminuent l'extraction hépatique et augmentent les taux plasmatiques.⁴

4. Contre-indications

Elles découlent des propriétés des BB: insuffisance cardiaque aiguë, hypovolémie, blocs auriculo-ventriculaires des 2ème et 3ème degrés en l'absence d'entraînement électrosystolique. L'asthme, le syndrome de Raynaud, les artériopathies avancées et les syndromes dépressifs graves représentent également des contre-indications. La tolérance respiratoire des BB cardiosélectifs est souvent bonne chez le bronchopathe chronique.⁴⁵ Aucune exploration fonctionnelle ne permet de prédire la tolérance respiratoire, aucun des tests proposés n'ayant été corrélé avec l'évolution ultérieure de la fonction respiratoire.⁴⁵ Le diabète insulino-dépendant est une contre-indication relative en raison du risque d'hypoglycémie avec dissimulation possible de ses symptômes.

5. Précautions d'emploi et conduite à tenir en cas de surdosage

Les effets des BB peuvent être exagérés chez les patients âgés en raison, notamment, du haut niveau basal de catécholamines plasmatiques.⁴⁶ Les posologies doivent par conséquent être réduites. Un surdosage en propranolol entraîne une bradycardie et une hypotension artérielle. En présence d'une bradycardie sinusale, l'atropine *iv* (jusqu'à 70 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) peut être bénéfique.⁴⁷ L'entraînement électrosystolique est également efficace. En l'absence de bradycardie, le chlorure de calcium jusqu'à 7 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ en bolus *iv*, peut corriger transitoirement l'hypotension artérielle. En raison de la compétition avec les BB au niveau des récepteurs, l'isoprotérénol n'est efficace sur la bradycardie qu'à fortes doses. La réponse inotrope est moins affectée.⁴⁸ Les agents inotropes n'agissant pas par l'intermédiaire des bêta-récepteurs (glucagon, inhibiteurs de la phosphodiesterase III) sont également utilisables. Chez des coronariens traités par esmolol, l'enoximone (0,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) augmente l'index cardiaque alors que la dobutamine est inefficace à la dose de 5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.⁴⁹ En présence d'un bêta-blocage cardiosélectif, l'isoprotérénol entraînerait une vasodilatation avec hypotension avant d'augmenter l'inotropisme. Un agoniste bêta-1 prépondérant comme la dobutamine est peut-être préférable.⁵⁰ La dopamine n'est peut-être pas l'agent de choix car elle risque de provoquer une vasoconstriction systémique et coronaire⁵¹ aux doses nécessaires pour contrecarrer le blocage des bêta-récepteurs. Chez des coronariens recevant un BB cardiosélectif tel que le bisoprolol, la dopexamine garde son effet inotrope positif pratiquement intact du fait des ses propriétés essentiellement bêta-2- mimétiques.⁵² En cas de choc anaphylactique survenant chez un sujet traité par BB,⁵³ il faut souligner la résistance possible au traitement habituel (adrénaline).

6. Bêta-bloquants en anesthésie

6.1 Interférences avec l'anesthésie générale et les stimuli opératoires

En bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques, les BB inhibent les efférences sympathiques cardiaques du baroréflexe. La majorité des agents anesthésiques étant eux-mêmes dépresseurs du baroréflexe,⁵⁴ l'utilisation périopératoire des BB a initialement été redoutée. La diminution de la réponse sympathique était également crainte dans l'éventualité d'une hypovolémie aiguë. Cependant, les travaux de Prys-Roberts *et coll.*⁵⁵ ont démontré la bonne tolérance des BB sous anesthésie générale. Chez le chien soumis à un infarctus myocardique, ces auteurs ont soustrait puis réinjecté 25% du volume sanguin avant et après administration de BB (propranolol ou practolol). En présence ou non de BB, la fréquence cardiaque n'a pas notablement changé, la pression artérielle et le débit cardiaque ont diminué dans tous les cas mais l'acidose métabolique contemporaine de la soustraction sanguine chez les animaux témoins n'a pas été observée chez les animaux traités. De même Khambatta *et coll.*,⁵⁶ chez des chiens hypoxémiques anesthésiés par pentobarbital, ont montré que le propranolol diminuait l'acidose métabolique en augmentant l'utilisation tissulaire de l'oxygène. Parallèlement la survie des animaux est augmentée.

L'hypercapnie entraîne un effet inotrope négatif direct compensé par une hyperactivité sympathique. En présence d'un blocage des bêta-récepteurs, cette compensation n'est plus possible.⁵⁷ Il convient donc d'éviter l'hypercapnie lors d'anesthésies réalisées sous BB. Un raisonnement analogue pourrait être suivi concernant l'hypoxémie.

Par ailleurs, l'halothane ou l'enflurane réduisent l'activité sympatho-adrénergique;⁵⁶ l'effet des BB étant proportionnel au niveau du tonus sympathique basal, le blocage des bêta-récepteurs aura donc des effets limités en l'absence de stimuli. En revanche, les épisodes de tachycardie, d'arythmie et d'hypertension artérielle survenant durant la laryngoscopie, l'intubation, les stimuli douloureux chirurgicaux et le réveil dépendent du système nerveux sympathique et sont donc susceptibles d'être prévenus par les BB.^{58,59} Ainsi l'augmentation de MVO_2 est évitée chez l'insuffisant coronarien. Les hypertendus sont des sujets à risque puisqu'ils présentent une poussée hypertensive exagérée lors de la laryngoscopie.⁶⁰ Celle-ci est minimisée par un traitement BB préalable et supprimée si on lui adjoint une administration intranasale de nitroglycérine (0,75 mg) 30 s avant la laryngoscopie.⁶¹ De même, l'administration *iv* de 0,02 mg·kg⁻¹ de métoprolol 2 min avant extubation de sujets ASA grade I

ou II prévient l'élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle de manière plus sûre que le vérapamil ou le diltiazem.⁶²

Le choix de l'agent anesthésique et du BB n'est pas indifférent. Ainsi, l'effet inotrope négatif intrinsèque de la kétamine^{63,64} peut être démasqué par les BB. Expérimentalement, une dépression myocardique a été observée avec l'association enflurane et propranolol,⁶⁵ mais l'oxprénolol prévient la dysfonction régionale myocardique engendrée par l'enflurane.⁶⁶ Il n'y aurait pas d'interaction néfaste entre, d'une part BB et d'autre part halothane, isoflurane ou morphiniques en présence de protoxyde d'azote.^{67,68,69} L'étude de la fonction régionale myocardique chez le chien a montré que l'oxprénolol prévenait la dysfonction ventriculaire gauche provoquée par l'halothane en présence d'une constriction coronaire.⁷⁰ Le rôle joué par l'ASI de l'oxprénolol dans cet effet n'est pas connu.

L'effet des myorelaxants sur la fréquence cardiaque peut interférer avec les BB. Les insuffisants coronariens ne recevant pas de BB avant l'opération présentent une tachycardie et une élévation de la pression artérielle lors de l'induction et de l'intubation sous sufentanil et pancuronium, alors que ceux soumis à un traitement BB conservent une bonne stabilité de leurs paramètres hémodynamiques.⁷¹ Chez des coronariens, l'administration préopératoire de 180 mg de propranolol par 24 hr atténue l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du débit cardiaque provoquées par le pancuronium.⁷² Par ailleurs, une bradycardie peut survenir en cas de décurarisation par la néostigmine.^{73,74}

Durant l'intervention chirurgicale, les BB limitent les élévations de fréquence cardiaque provoquées par les stimuli, mais aussi par l'allègement du niveau de l'anesthésie et la survenue d'une hypovolémie. Si l'association bloqueur des canaux calciques et BB par voie orale est couramment utilisée pour traiter les coronariens⁷⁵ et ceci jusque dans les heures précédant l'opération, l'administration simultanée de ces deux traitements pendant l'anesthésie générale a entraîné des bradycardies sévères, des troubles de conduction et des hypotensions artérielles.^{76,77,78,79,80,81}

L'anesthésie générale influence également la pharmacocinétique des BB. Ainsi, chez le chien, la clairance du propranolol diminue de 40 à 45% quel que soit le type d'anesthésie.⁸²

6.2 Interférences avec l'anesthésie locorégionale

L'hypotension survenant durant les anesthésies médullaires semble expliquée par le blocage sympathique, rarement par une dépression cardiaque due aux anesthésiques locaux.⁸³ De plus, une bradycardie est

fréquente. L'administration peropératoire de BB n'est donc pas habituellement nécessaire ou souhaitable.

Chez le chien sous anesthésie générale et bêta-bloqué, l'induction d'une anesthésie péridurale thoracique par bupivacaïne augmente les effets dépresseurs sur la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, ainsi que sur l'inotropisme du ventricule gauche.⁸⁴ De La Coussaye *et coll.*⁸⁵ ont montré expérimentalement que l'administration de 0,2 mg.kg⁻¹ de propranolol 15 min avant l'injection *iv* de 4 mg.kg⁻¹ de bupivacaïne provoquait une hypotension artérielle et un allongement du temps de conduction supra-hissien plus important que la bupivacaïne seule. Ainsi, les effets cardiaques des BB s'ajoutent au bloc sympathique de l'anesthésie péridurale thoracique et à la cardiotoxicité directe de l'anesthésique local en cas de surdosage. La réalisation d'une anesthésie médullaire chez un patient préalablement soumis à un traitement BB demande donc une surveillance renforcée, la prévention et la correction de toute hypovolémie, le traitement de l'hypotension artérielle par des agents vaso-actifs tels que l'éphédrine, et de la bradycardie par de l'atropine.

Cependant, il faut noter que les hypertendus ayant reçu leur traitement BB habituel 2 à 4 hr avant une anesthésie péridurale lombaire ou thoracique présentent moins d'hypotension et de bradycardie sévères que les hypertendus non traités.⁸⁶ Pontén *et coll.*²⁴ ont comparé les effets hémodynamiques de la rachianesthésie lombaire chez des hypertendus et des coronariens sevrés ou non de leur traitement BB avant l'anesthésie. Les premiers ont présenté davantage de tachycardies, d'arythmies, d'ischémies et d'hypertension artérielle avec élévation des résistances périphériques totales. Reiz *et coll.*⁸⁷ n'ont pas noté d'effets délétères chez des hypertendus et des insuffisants coronariens traités par BB lorsqu'une anesthésie péridurale thoracique était réalisée en association avec une anesthésie générale. Ceci a été confirmé chez des coronariens de moins de 65 ans et possédant une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 50%.⁸⁸ Pour une chirurgie d'exérèse pulmonaire réalisée sous anesthésie générale associée à une anesthésie péridurale thoracique, l'administration orale de 10 mg de métoprolol par jour s'est accompagnée d'une meilleure stabilité de la fréquence cardiaque et de l'index cardiaque, et d'une diminution de la VO₂.⁸⁹ De plus, l'incidence de fibrillation auriculaire a diminué de 40 à 67%.⁹⁰

Ainsi, le sevrage préopératoire du traitement BB chez des patients devant subir une anesthésie locorégionale n'est pas recommandé. Cette tolérance aux BB constatée cliniquement pourrait être expliquée par la

part prépondérante des systèmes rénine et vasopressine dans la régulation de la pression artérielle sous péridurale.⁹¹

Par ailleurs, lors d'une anesthésie péridurale chez un sujet recevant des BB, l'injection intravasculaire d'une dose-test d'anesthésique local adrénaliné ne provoque pas de tachycardie alors que l'élévation de la pression artérielle persiste.⁹²

6.3 Interférences avec l'hémodilution isovolémique

Paradoxalement, contrairement aux patients non bêta-bloqués, les coronariens chroniquement traités par BB augmenteraient leur index cardiaque lors d'une hémodilution normovolémique à 100 g.l⁻¹ d'hémoglobine.⁹³

Conclusion

La connaissance des particularités pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de chaque BB est un préalable à sa prescription. Les produits cardiosélectifs semblent apporter une plus grande sécurité en anesthésie.

Dans un second article de revue, l'utilisation pratique des BB sera abordée.

Bibliographie

- 1 *Alhquist RP*. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153: 586-600.
- 2 *Spedding M*. Activators and inactivators of Ca⁺⁺ channels: new perspectives. *J Pharmacol (Paris)* 1985; 16: 319-43.
- 3 *Aarons RD, Nies AD, Gal J, Hegstrand LR*. Elevation of beta-adrenergic receptor density in human lymphocytes after propranolol administration. *J Clin Invest* 1980; 65: 949-57.
- 4 *Donovan MA, Heagerty AM, Patel L, Castleden M, Pohl JEF*. Cimetidine and bioavailability of propranolol (Letter). *Lancet* 1981; 1: 164.
- 5 *Holtzman JL, Finley D, Johnson B, Berry DA, Sirgo MA*. The effects of single-dose atenolol, labetalol and propranolol on cardiac and vascular function. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 268-73.
- 6 *Guth BD, Heusch G, Seitelberger R, Ross J Jr*. Elimination of exercise-induced regional myocardial dysfunction by a bradycardiac agent in dogs with chronic coronary stenosis. *Circulation* 1987; 75: 661-69.
- 7 *Zalewski A, Goldberg S, Dervan JP, Slysh S, Maroko PR*. Myocardial protection during transient coronary artery occlusion in man: beneficial effects of regional beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1986; 73: 734-39.
- 8 *Lowenstein E, Fox P*. Beta-adrenergic blockers. In: *Smith NT, Cobascio AN (Eds.). Drugs Interactions in*

- Anesthesia. Philadelphia: Lea and Febiger, 1986: 114–34.
- 9 Kugiyama K, Yasue H, Horio Y, *et al.* Effects of propranolol and nifedipine on exercise-induced attack in patients with variant angina: assessment by exercise thallium-201 myocardial scintigraphy with quantitative rotational tomography. *Circulation* 1986; 74: 374–80.
 - 10 Wall-Manning HJ, Bolli P. Cardiosensitive beta-blockade and renal function (Letter). *BMJ* 1979; 1: 1082.
 - 11 Sjaastad O, Stensrud P. Clinical trial of a beta-receptor blocking agent (LB 46) in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 1972; 48: 124–8.
 - 12 Lebrech D, Corbic M, Nouel O, Benhamou JP. Propranolol: a medical treatment for portal hypertension? *Lancet* 1980; 2: 180–2.
 - 13 Minneman KP, Molinoff PB. Classification and quantification of beta-adrenergic receptor subtypes. *Biochem Pharmacol* 1980; 29: 1317–23.
 - 14 Oh VMS, Kaye CM, Warrington SJ, Taylor EA, Wadsworth J. Studies of cardioselectivity and partial agonist activity in beta-adrenoceptor blockade comparing effects on heart rate and peak expiratory flow rate during exercise. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 107–20.
 - 15 Hollenberg NK, Adams DF, MacKinsty DN, Williams GH, Borucki LJ, Sullivan JM. Beta-adrenoceptor blocking agents and the kidney: effect of nadolol and propranolol on the renal circulation. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 219S–25.
 - 16 Kim JW, Smith PH. Timolol-induced bradycardia. *Anesth Analg* 1980; 59: 301–03.
 - 17 de Dieuleveut C, Queinnec MC, Pinaud M, Souron R. Beta-adrenoceptor blockade with metipranolol or betaxolol. Comparative study after ocular instillation in healthy volunteers. (French). *Ann Fr Anesth Réanim* 1989; 8: 46–50.
 - 18 Barden TP, Stander RW. Myometrial and cardiovascular effects of an adrenergic blocking drug in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 101: 91–9.
 - 19 Dubois D, Petitcolas J, Temperville B, Klepper A, Catherine Ph.. Treatment of hypertension in pregnancy with beta-adrenoceptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 375S–78.
 - 20 Cruickshank JM. The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta blockers. *Am Heart J* 1980; 100: 160–78.
 - 21 Hohnloser SH, Verrier RL, Lown B. Influence of beta₂-adrenoceptor stimulation and blockade on cardiac electrophysiologic properties and serum potassium concentration in the anesthetized dog. *Am Heart J* 1987; 113: 1066–70.
 - 22 Kharasch ED, Bowdle TA. Hypokalemia before induction of anesthesia and prevention by beta 2 adrenoceptor antagonism. *Anesth Analg* 1991; 72: 216–20.
 - 23 Lovén L, Larsson L, Sjöberg HE, Lennquist S. Effect of beta-blocking agents on perioperative changes in serum phosphate. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 339–44.
 - 24 Pontén J, Biber B, Bjurö T, Henriksson BÅ, Hjalmarson Å, Lundberg D. Beta-receptor blockade and spinal anaesthesia. Withdrawal versus continuation of long term therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 76(Suppl): 62–9.
 - 25 Editorial. Beta-blockers for diabetics. *Lancet* 1977; 1: 843.
 - 26 Gribbin HR, Baldwin CJ, Tattersfield AE. Quantitative assessment of bronchial beta-adrenoceptor blockade in man. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 551–6.
 - 27 Weiner N. Drugs that inhibit adrenergic nerves and block adrenergic receptors. In: Goodman Gilman AA, Goldman LS, Ralf TW, Murat F (Eds.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: Macmillan, 1985: 181–214.
 - 28 Van Zyl AI, Jennings AA, Bateman ED, Opie LH. Comparison of respiratory effects of two cardioselective beta-blockers, celiprolol and atenolol, in asthmatics with mild to moderate hypertension. *Chest* 1989; 95: 209–13.
 - 29 de Bruijn N, Reves JG, Croughwell N, Knopes K. Comparison of hemodynamic responses to isoproterenol infusion and surgical stress in patients given cardioselective and noncardioselective beta-adrenergic antagonists. *Anesth Analg* 1987; 66: 637–42.
 - 30 Aellig WH, Clark BJ. Is the ISA of pindolol beta₂-adrenoreceptor selective? *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 21S–8.
 - 31 Watkins RW, Sybertz EJ, Antonellis A, Pula K, Rivelli M. Effects of the antihypertensive dilevalol on large artery compliance in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10(Suppl11): S58–63.
 - 32 Van den Meiracker AH, Man in't Veld AJ, Van Eck HJR, Boomsma F, Schalekamp MADH. Hemodynamic and hormonal adaptations to beta-adrenoceptor blockade. A 24-hour study of acebutolol, atenolol, pindolol and propranolol in hypertensive patients. *Circulation* 1988; 78: 957–68.
 - 33 Northcote RJ. The clinical significance of intrinsic sympathomimetic activity. *Int J Cardiol* 1987; 15: 133–50.
 - 34 Monopoli A, Forlani A, Bevilacqua M, *et al.* Interaction of selected vasodilating beta-blockers with adrenergic receptors in human cardiovascular tissues. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14: 114–20.
 - 35 Winkle RA, Meffin PJ, Ricks WB, Harrison DC. Acebutolol metabolite plasma concentration during chronic oral therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 519–22.
 - 36 Basil B, Jordan R. Pharmacological properties of diacetolol, a major metabolite of acebutolol. *Eur J Pharmacol* 1982; 80: 47–56.

- 37 *McIlmoyle L, Evans A, Boyle DMcC, et al.* Early intervention in myocardial ischaemia. *Br Heart J* 1982; 47: 189-91.
- 38 *Romagnoli A, Keats AS.* Plasma and atrial propranolol after preoperative withdrawal. *Circulation* 1975; 52: 1123-7.
- 39 *Duval N, Lee CR, Eon MT, Petruzzo P, Langer SZ.* The beta-1 adrenoceptor antagonist, betaxolol, is not released from the heart of the anaesthetized dog during sympathetic nerve stimulation. *Br J Pharmacol* 1988; 95: 683-8.
- 40 *Von Bahr C, Collste P, Frisk-Holmberg M, et al.* Plasma levels and effects of metoprolol on blood pressure, adrenergic beta receptor blockade, and plasma renin activity in essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20: 130-7.
- 41 *Dagnino J, Prys-Roberts C.* Assessment of beta-adrenoreceptor blockade during anesthesia in humans: use of isoproterenol dose-response curves. *Anesth Analg* 1985; 64: 305-11.
- 42 *Branch RA, Shand DG, Wilkinson GR, Nies AS.* The reduction of lidocaine clearance by dl-propranolol: an example of hemodynamic drug interaction. *J Pharm Exp Ther* 1973; 184: 515-9.
- 43 *Ochs HR, Greenblatt DJ, Verburg-Ochs B.* Propranolol interactions with diazepam, lorazepam, and alprazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 451-5.
- 44 *Conrad KA, Nyman DW.* Effects of metoprolol and propranolol on theophylline elimination. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 463-7.
- 45 *Guérin JM, Bailliant O, Segrestaa JM, Martineaud JP.* Can the respiratory effects of beta-blockers be predicted? (French) *Presse Méd* 1986; 15: 2109-12.
- 46 *Zannad F.* Les bêta-bloquants. In: Gilgenkrantz JM, Roger RJ, Zannad F (Eds.). *Thérapeutique en Pathologie Cardio-Vasculaire*. Paris: Flammarion, 1987: 33-47.
- 47 *Jorfeldt L, Löfström B, Möller J, Rosén A.* Cardiovascular effects of beta-receptor blocking drugs during halothane anaesthesia in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1970; 14: 35-44.
- 48 *Gerbes AL, Arendt RM, Ritter D, Jungst D, Zahringer J, Paumgartner G.* Plasma atrial natriuretic factor in patients with cirrhosis (Letter). *N Engl J Med* 1985; 313: 1609-10.
- 49 *Boldt J, Kling D, Zickmann B, Dapper F, Hempelmann G.* Haemodynamic effects of the phosphodiesterase inhibitor enoximone in comparison with dobutamine in esmolol-treated cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 1990; 64: 611-6.
- 50 *Waagstein F, Malek I, Hjalmarson AC.* The use of dobutamine in myocardial infarction for reversal of the cardiodepressive effect of metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 515-21.
- 51 *Dai XZ, Chen DG, Bache RJ.* Alpha-adrenergic effects of dopamine and dobutamine on the coronary circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14: 82-7.
- 52 *Günzicker M, Freund U, Grebe EJ, Scherer R, Schieffer M, Zerkowski HR, Hess W.* The hemodynamic effects in patients with coronary artery disease pretreated with and without cardioselective beta₁-blockade. (German) *Z Kardiol* 1993; 82: 729-36.
- 53 *Laxenaire MC, Torrens J, Moneret-Vautrin DA.* Lethal anaphylactoid shock in a patient treated by beta-adrenergic blocking drugs. (French) *Ann Fr Anesth Réanim* 1984; 3: 453-5.
- 54 *Vatner SE, Braunwald E.* Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *N Engl J Med* 1975; 293: 970-4.
- 55 *Roberts JG, Prys-Roberts C, Fo'x P, Clarke TNS, Bennett M.* A comparison of the effects of practolol and propranolol on the response to haemorrhage in anaesthetized dogs after myocardial infarction. *Br J Anaesth* 1973; 45: 1230-8.
- 56 *Khambatta HJ, Stone JG, Askanazi J, Khan E.* Propranolol increases oxygen utilization during hypoxia. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1171-6.
- 57 *Fo'x P, Prys-Roberts C.* Interactions of beta-receptor blockade and PCO₂ levels in the anaesthetized dog. *Br J Anaesth* 1974; 46: 397-401.
- 58 *Mantz J, Blanchot G, Marty J, et al.* Acebutol and diacetolol plasma levels in patients undergoing myocardial revascularization with hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4: 577-81.
- 59 *Pontén J, Häggendal J, Milocco I, Waldenström A.* Long-term metoprolol therapy and neuroleptanesthesia in coronary artery surgery : withdrawal versus maintenance of beta 1-adrenoreceptor blockade. *Anesth Analg* 1983; 62: 380-90.
- 60 *Low JM, Harvey JT, Prys-Roberts C, Dagnino J.* Studies of anaesthesia in relation to hypertension. VII : Adrenergic responses to laryngoscopy. *Br J Anaesth* 1986; 58: 471-7.
- 61 *Grover VK, Sharma S, Mahajan RP, Singh H.* Intranasal nitroglycerine attenuates pressor response to tracheal intubation in beta-blocker treated hypertensive patients. *Anaesthesia* 1987; 42: 884-7.
- 62 *Yörükolu D, Göktug A, Alanolu Z, Tulunay M.* Comparison of intravenous metoprolol, verapamil and diltazem on the attenuation of haemodynamic changes associated with tracheal extubation. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 462-7.
- 63 *Morin JP, Landais A, Sansoy N, Lassner J.* Effets hémodynamiques de l'injection de kétamine après administration d'acébutolol chez le chien endormi au penthobarbital. *Cah Anesthésiol* 1983; 31: 271-3.

- 64 *Urthaler F, Walker AA, James TN.* Comparison of the inotropic action of morphine and ketamine studied in canine cardiac muscle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72: 142-9.
- 65 *Horan BF, Prys-Roberts C, Hamilton WK, Roberts JG.* Haemodynamic responses to enflurane anaesthesia and hypovolaemia in the dog, and their modification by propranolol. *Br J Anaesth* 1977; 49: 1189-95.
- 66 *Föex P, Francis CM, Cutfield GR.* The interactions between beta-blockers and anaesthetics. Experimental observations. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982, Suppl 76: 38-46.
- 67 *Horan BF, Prys-Roberts C, Roberts JG, Bennett MJ, Föex P.* Haemodynamic responses to isoflurane anaesthesia and hypovolaemia in the dog, and their modification by propranolol. *Br J Anaesth* 1977; 49: 1179-83.
- 68 *Prys-Roberts C.* Hemodynamic effects of anesthesia and surgery in renal hypertensive patients receiving large doses of beta-receptor antagonists. *Anesthesiology* 1979; 51: S122.
- 69 *Prys-Roberts C, Föex P, Biro GP, Roberts JG.* Studies of anaesthesia in relation to hypertension. V: Adrenergic beta-receptor blockade. *Br J Anaesth* 1973; 45: 671-82.
- 70 *Leone BJ, Lehot JJ, Francis CM, Cutfield GR, Föex P.* Beta-blockade reverses regional dysfunction in ischemic myocardium. *Anesth Analg* 1987; 66: 607-14.
- 71 *Zahl K, Ellison N.* Influence of beta-blockers on vecuronium/sufentanil or pancuronium/sufentanil combinations for rapid induction and intubation of cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Anesth* 1988; 2: 607-14.
- 72 *Pinaud MLJ, Souron RJ.* Beta-adrenergic effect of pancuronium bromide: fact or fallacy? (Letter) *Anesthesiology* 1984; 60: 512-3.
- 73 *Eldor J, Hoffman B, Davidson JT.* Prolonged bradycardia and hypotension after neostigmine administration in a patient receiving atenolol. *Anaesthesia* 1987; 42: 1294-7.
- 74 *Magnusson J, Thulin T, Werner O, Järhult J, Thomson D.* Haemodynamic effects of pretreatment with metoprolol in hypertensive patients undergoing surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58: 251-60.
- 75 *Kostuk WJ, Pflugfelder P.* Comparative effects of calcium entry-blocking drugs, beta-blocking drugs, and their combination in patients with chronic stable angina. *Circulation* 1987; 75: V114-21.
- 76 *Hartwell BL, Mark JB.* Combinations of beta-blockers and calcium channel blockers: a cause of malignant perioperative conduction disturbances? *Anesth Analg* 1986; 65: 905-7.
- 77 *Iberti TJ, Weiner B, Stein JS, Premus G, Benjamin E.* Hemodynamic effects of verapamil in the beta-blocked dog. *Crit Care Med* 1985; 13: 105-8.
- 78 *Kapur PA, Matarazzo DA, Fung DM, Sullivan KB.* The cardiovascular and adrenergic actions of verapamil or diltiazem in combination with propranolol during halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 1987; 66: 122-9.
- 79 *Lièvre M, Descotes J, Faucon G.* Interaction of diltiazem with propranolol on atrioventricular conduction and refractoriness in the dog. *Experientia* 1982; 38: 1468-9.
- 80 *Schmeling WT, Kampine JP, Warltier DC.* Negative chronotropic actions of sufentanil and vecuronium in chronically instrumented dogs pretreated with propranolol and/or diltiazem. *Anesth Analg* 1989; 69: 4-14.
- 81 *Sullivan KB, Kapur PA.* The effect of beta-adrenergic blockade on the cardiovascular response to diltiazem or verapamil in dogs. *Anesth Analg* 1986; 65: 1099-106.
- 82 *Reilly CS, Merrell J, Wood AJJ, Koshakji RP, Wood M.* Comparison of the effects of isoflurane or fentanyl-nitrous oxide anaesthesia on propranolol disposition in dogs. *Br J Anaesth* 1988; 60: 791-6.
- 83 *Stoelting RK.* Local Anesthetics. In: *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. Philadelphia: Lippincott, 1987: 148-8.
- 84 *Hotvedt R, Refsum H, Platou ES.* Cardiac electrophysiological and hemodynamic effects of beta-adrenoceptor blockade and thoracic epidural analgesia in the dog. *Anesth Analg* 1984; 63: 817-24.
- 85 *de La Coussaye JE, Eledjam JJ, Brugada J, et al.* Do beta-adrenoreceptor blocking agents enhance bupivacaine cardiotoxicity? (French) *Ann Fr Anesth Réanim* 1990; 9: 132-6.
- 86 *Dagnino J, Prys-Roberts C.* Studies of anaesthesia in relation to hypertension. VI: cardiovascular responses to extradural blockade of treated and untreated hypertensive patients. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1065-74.
- 87 *Reiz S, Häggmark S, Rydval A, Östman M.* Beta-blockers and thoracic epidural analgesia. Cardioprotective and synergistic effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 76(Suppl): 54-61.
- 88 *Stenseth R, Berg EM, Bjella L, Christensen O, Levang OW, Givold SE.* The influence of thoracic epidural analgesia alone and in combination with general anesthesia on cardiovascular function and myocardial metabolism in patients receiving β -adrenergic blockers. *Anesth Analg* 1993; 77: 463-8.
- 89 *Jakobsen CJ, Bille S, Ahlburg P, Rybro L, Pedersen KD, Rasmussen B.* Preoperative metoprolol improves cardiovascular stability and reduces oxygen consumption after thoracotomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1324-30.
- 90 *Jakobsen CJ, Bille S, Ahlburg P, Rybro L, Hjortholm K, Andresen EB.* Perioperative metoprolol reduces the frequency of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 746-51.

- 91 Gold MI, Sacks DJ, Grosnoff DB, Herrington C, Skillman C.A. Use of esmolol during anesthesia to treat tachycardia and hypertension. *Anesth Analg* 1989; 68: 101–4.
- 92 Garaud O, Samii K. Test injections before epidural anaesthesia in patients treated by beta-blockers. (French) *Ann Fr Anesth Réanim* 1987; 6: 125–6.
- 93 Spahn DR, Seifert B, Pasch T, Schmid ER. Effects of chronic β -blockade on compensatory mechanisms during acute isovolemic haemodilution in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 1997; 78: 381–5.