

L'ipertensione perioperatoria

Perioperative hypertension

G. Pinna¹, A. La Grotta² *

¹ Responsabile Nazionale FADOI, Area di Studio Ipertensione

² Ospedale "Cardinal Massaja", Asti

KEY WORDS

Perioperative hypertension
Preoperative hypertension
Postoperative hypertension
β-Blockers

Summary **BACKGROUND** Perioperative hypertension is a situation whose management is suggested by the clinical judgement much more than clinical evidences. JNC 7 guidelines give a classification of blood pressure (BP), without any mention specifically dedicated to patients undergoing surgery. The ACC/AHA guidelines recommend deferring surgery if diastolic BP is above 110 mmHg and systolic BP is above 180 mmHg. **AIM OF THE STUDY** In this review we considered pathogenetic, clinical and therapeutic factors related to perioperative management of hypertensive patients. **DISCUSSION** In actual trend of the preoperative evaluation, alone hypertension is considered as a minor risk factor. BP values \leq 180/110 mmHg do not influence the outcomes in patients who underwent noncardiac surgery. Therefore, in these conditions it's not necessary to delay surgery. Hypertensive picks are possible during the operation, mostly because of the intubation, but, much more dangerous, falls of pressure are possible. The intraoperative arterial pressure should be maintained within 20% of the best estimated preoperative arterial pressure, especially in patients with markedly elevated preoperative pressures. After surgery the arterial BP can increase for stress factors, pain, hypoxia and hypercapnia, hypothermia and infusional liquids overload. For all these reasons a careful monitoring is mandatory. Anti-hypertensive medication should be continued during the postoperative period in patients with known and treated hypertension, as unplanned withdrawal of treatment can result in rebounded hypertension. The decision to give anti-hypertensive drugs must be made for each patient, taking into account their normal BP and their postoperative BP. With regard to the optimal treatment of the patient with poorly or uncontrolled hypertension in the perioperative evaluation, recent guidelines suggest that the best treatment may consider cardioselective β-blockers therapy, but also clonidin by transdermic way. ACE-inhibitors and angiotensin-II-antagonists are allowed, but with caution, like as dihydropyridinic calcium-antagonists. Sublingual nifedipin is not recommended, owing to the evidence of an increased morbidity and mortality. Diuretics can lead to dangerous liquids depletions and would not be used in absence of specific indications (such as congestive heart failure, etc.). In hypertensive crisis the most used drugs remain NPS, nitrates, i.v. β-blockers (labetalol, esmolol), fenoldopam. **CONCLUSIONS** Postoperative BP should always be reviewed with reference to the preoperative and intraoperative assessments.

Introduzione

L'ipertensione perioperatoria, forse per le sue caratteristiche (frequente impossibilità della somministrazione orale, necessità di un effetto rapido ma ben modulabile, possibile presenza di squilibri idroelettrolitici ecc.), è un problema avvertito più dagli anestesisti che dagli internisti ipertensivologi. Le linee guida europee (ESH-ESC) del 2003 non citano l'ipertensione perioperatoria, mentre il settimo

rapporto del Joint National Committee (JNC) [1] dedica poche righe all'argomento, per suggerire che «un'ipertensione non controllata è associata a maggiori fluttuazioni della pressione arteriosa durante l'induzione dell'anestesia e con l'intubazione e può aumentare il rischio di eventi ischemici perioperatori. Livelli di pressione arteriosa \geq 180/110 mmHg dovrebbero essere controllati prima dell'intervento». Ammette comunque che «l'ipertensione è molto comune nel periodo postoperatorio precoce per l'aumento del tono simpatico e delle resistenze vascolari. Fattori aggiuntivi sono il dolore e innalzamenti del volume intravascolare». La terapia consigliata è, in pratica, quella delle emergenze ipertensive [1,2].

* Corrispondenza:

Giuliano Pinna, via Bertola 86, 10122 Torino,
e-mail: giulipin@inwind.it

Considerazioni generali

Fu Sprague, nel 1929, il primo a identificare un'associazione tra ipertensione e rischio perioperatorio [3]. Successivamente, con l'introduzione delle terapie antipertensive, cominciò a evidenziarsi il problema della labilità della pressione arteriosa (PA) perioperatoria, tanto che negli anni Sessanta si proponeva di effettuare sui pazienti ipertesi in attesa di intervento le prove autonome, per meglio soppesare il rischio e l'opportunità di sospendere o no la terapia [4]. In seguito, gli studi di Prys-Roberts confermarono che pazienti ipertesi non trattati presentavano maggiore instabilità pressoria nell'induzione dell'anestesia ed erano maggiormente predisposti all'ischemia miocardica intraoperatoria.

È proprio sulla base di questi studi, peraltro piccoli e riguardanti pazienti che oggi sarebbero considerati ipertesi severi, che si sono formati molti pregiudizi sull'ipertensione perioperatoria, fino alla moderna consuetudine secondo cui, quando possibile, gli ipertesi non devono essere sottoposti a intervento elettivo senza prima avere ottenuto un adeguato controllo della PA.

Nonostante l'ipertensione possa interessare anche cervello e reni, la grande maggioranza degli studi riguarda il sistema cardiovascolare e gli interventi in tale ambito. Per la maggior parte degli interventi cardiovascolari gli end-point primari sono stati l'infarto del miocardio (IM) e la morte.

Molti autori, in considerazione del fatto che vari studi hanno posto in stretta relazione l'ischemia perioperatoria con l'IM fatale e non fatale, hanno ricercato l'associazione tra end-point surrogati quali labilità pressoria e alterazioni elettrocardiografiche indicative di ischemia e IM fatale e non fatale. Questi studi però sono controversi e nella grande maggioranza dei casi si è osservato che né la labilità pressoria né l'ischemia perioperatoria correlano significativamente con gli end-point primari IM e morte [5-8]. Eppure gli anestesisti rimangono molto diffidenti nei riguardi dell'ipertensione, sia perché essa rappresenta pur sempre un fattore di rischio maggiore per la cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiaco, la patologia cerebrovascolare e renale, sia perché difficilmente si presenta da sola: in genere si associa a diabete, dislipidemia, obesità; tutte patologie di cui bisogna tener conto, anche per il corredo terapeutico che si portano dietro [9-11], e poco si capisce l'assenza dell'internista da tali scenari.

Definizione

Per ipertensione perioperatoria di regola s'intende una PA $\geq 140/90$ mmHg negli Stati Uniti o $\geq 160/95$ mmHg in molti altri Paesi, per un tempo prolungato subito prima, durante o dopo l'intervento chirurgico.

Nella **Tab. 1** sono schematizzate le cause dell'ipertensione perioperatoria.

Tabella 1 Cause di ipertensione perioperatoria

Cause di ipertensione preoperatoria

- Stress, ansia, angina
- Sospensione di farmaci usati cronicamente ed eventuale azione *rebound* (soprattutto clonidina e β -bloccanti)

Cause di ipertensione intraoperatoria

- Induzione dell'anestesia, intubazione, manipolazione nasofaringea, uretrale o rettale
- Insufficiente blocco della risposta autonoma al dolore
- Eccessiva somministrazione di liquidi
- *Negli interventi di cardiocirurgia*
 - By-pass precardiopolmonare (durante sternotomia e trazione toracica)
 - By-pass cardiopolmonare
 - By-pass postcardiopolmonare (durante l'intervento)

Cause di ipertensione postoperatoria

- Stato iperadrenergico
- Tipo di intervento
- Dolore non sufficientemente controllato
- Stress emotivo
- Eccessiva somministrazione di liquidi
- Estubazione e risveglio
- Ipossia, ipercapnia
- Ipotermia, brividi
- Sovradistensione della vescica
- Difficoltà nella ventilazione
- Ipertensione endocranica
- *Dopo rivascolarizzazione miocardica o sostituzione valvolare senza causa apparente*

Iipertensione preoperatoria

Come accennato, le evidenze a nostra disposizione indicano che PA fino a 180/110 mmHg non influenzano in modo significativo la prognosi dei pazienti sottoposti a intervento non cardiaco [12,13]. Le complicazioni dovute all'ipertensione lieve-moderata sono determinate, più che dall'ipertensione in sé, dalla sua frequente associazione con patologie coronariche, ipertrofia ventricolare sinistra, insufficienza renale, malattia cerebrovascolare [14,15]. Ciò ha indotto l'American College of Cardiology (ACC) e l'American Heart Association (AHA) a elaborare, nel 2002, linee guida nelle quali si indica che nelle ipertensioni lievi-moderate non accompagnate da danno d'organo è appropriato non rimandare l'intervento e non potenziare la terapia [16].

Il discorso cambia se si riscontrano valori pressori $\geq 180/110$ mmHg: la PA deve essere abbassata prima di procedere all'intervento. Questo, almeno, raccomandano l'ACC-AHA [16] e il JNC 7 [1], ma ancora una volta si tratta di raccomandazioni provenienti da studi limitati che non giungono a risultati univoci [8,17].

Per esempio, i già citati studi di Prys-Roberts [17,18], che molto hanno influenzato la condotta degli anestesisti riguardo all'ipertensione preoperatoria, vanno rivisti alla luce delle nuove classificazioni dell'ipertensione: valori pressori che nei primi anni Settanta erano ritenuti accettabili oggi sono considerati da trattare obbligatoriamente e gli

stessi soggetti di controllo di quegli studi sarebbero attualmente giudicati ipertesi.

In un recente studio, Weksler *et al.* [19] non hanno evidenziato differenze statisticamente significative nelle complicanze postoperatorie tra pazienti nei quali l'intervento veniva rimandato per permettere di ottenere un buon controllo dei valori pressori e pazienti trattati acutamente con nifedipina per sondino.

L'argomento, come si vede, è controverso. I pareri sono invece unanimemente concordi nel raccomandare che la PA sia riportata ai livelli desiderati in tempi piuttosto lunghi, compatibilmente con l'urgenza dell'intervento.

Ipertensione sistolica isolata

L'ipertensione sistolica isolata (ISI) è stata individuata come importante fattore di rischio nella popolazione generale, ma per il periodo perioperatorio le conoscenze sono poche. In realtà, esiste un solo studio che pone in relazione la malattia cardiovascolare e l'ISI preoperatoria con un aumento del 30% delle complicazioni cardiovascolari [20]; tuttavia, questo studio si riferisce a interventi di by-pass coronarico e non si sa in quale misura possa essere di riferimento per la chirurgia non cardiaca.

Ipertensione intraoperatoria

Il rischio maggiore di ipertensione sussiste durante la laringoscopia, l'intubazione e l'induzione dell'anestesia; lo stress preoperatorio e l'ansia sono fattori importanti. Per quanto riguarda invece l'outcome perioperatorio, è molto importante la presenza di un danno d'organo dovuto all'ipertensione cronica: un recente studio di Lee *et al.* [21] ha identificato la cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiaco e l'insufficienza renale tra i fattori di rischio preminenti per le complicazioni perioperatorie.

Un problema non trascurabile durante l'anestesia è costituito dall'ipotensione, che può intervenire per varie cause, ma soprattutto per una perdita del tono venoso durante l'anestesia stessa. Si tratta di una condizione particolarmente pericolosa se è associata a una tachicardia baroriflesso-mediata. In uno studio su 676 pazienti analizzati consecutivamente [12] l'ipertensione all'ammissione in ospedale non si associava a complicanze cardiache perioperatorie, ma severe diminuzioni della PA durante l'intervento (-50% rispetto ai livelli preoperatori o -33% per più di 10 min) si dimostravano elementi predittivi indipendenti di avventi avversi perioperatori.

Ipertensione postoperatoria

L'ipertensione postoperatoria è un aumento acuto e transitorio della PA che si sviluppa nei 30-90 minuti successivi all'intervento e tipicamente perdura 4-8 ore dopo l'intervento. Viene definita come PA sistolica ≥ 160 mmHg o PA

diastolica ≥ 90 mmHg. Generalmente è precipitata dal sovraccarico di volume, dalla stimolazione adrenergica dovuta ai numerosi agenti stressogeni, da un insufficiente controllo del dolore, dall'ipossia, dall'ipercapnia, dall'ipotermia (Tab. 1). Entrano in gioco, in un complesso meccanismo di influenze reciproche, anche l'ipersecrezione di renina e di serotonina, come pure le alterazioni della funzione barorecettoriale e dei riflessi carotidei.

Naturalmente hanno rilievo la preesistenza di un'ipertensione, soprattutto se associata a danno d'organo, e il tipo di intervento: è più comune dopo interventi cardiovascolari, al collo o neurochirurgici [22], ma occorre ricordare che può verificarsi anche in soggetti precedentemente normotesi [23].

Soprattutto dopo la rivascolarizzazione del miocardio è frequente l'aumento della PA dovuto al dolore (35% dei casi), alla stimolazione simpatica al termine dell'anestesia (16%) e/o all'ipercapnia (15%) [24]. In 60 pazienti controllati in sala di risveglio e in cui la PA era di 190/100 mmHg, le cause probabili di ipertensione sono state: dolore (36%), ipossia e ipercapnia (19%), eccitazione (32%) [25].

Nella maggioranza dei casi è sufficiente un'attenta sorveglianza del paziente, ma in situazioni particolari (interventi di neurochirurgia o di chirurgia vascolare) aumenti anche per brevi periodi di tempo della PA nel postoperatorio possono associarsi a esiti infausti.

Trattamento

Poiché l'ipertensione, *se presente da sola*, è considerata un fattore di rischio minore, il trattamento dipende in gran parte dal tipo di intervento e dalla presenza o no di danno d'organo: se si tratta di procedure vascolari, cardiocirurgiche o neurochirurgiche ad alto rischio si dovranno prendere in considerazione una serie di test preoperatori e l'eventualità di normalizzare la pressione prima dell'intervento. Considerata comunque l'alta incidenza di danno d'organo negli ipertesi cronici, bisognerebbe almeno eseguire un elettrocardiogramma preoperatorio e una misurazione della creatinina. Se sono presenti onde Q, segno di pregresso infarto magari silente, o una creatinina > 2 mg/dL il paziente viene stimato a rischio moderato.

Se è in programma una chirurgia impegnativa e sono presenti altri segni, come un'intolleranza allo sforzo, il rischio aumenta e va considerata l'esecuzione di test preoperatori, ma solo se il loro risultato può influenzare la gestione del paziente, tipo una rivascolarizzazione coronarica, variazioni nel monitoraggio perioperatorio o il trattamento [8].

In linea generale i farmaci antipertensivi andrebbero continuati fino al giorno dell'intervento. I pericoli di una sospensione della terapia sono noti fin dagli anni Settanta: in particolare, la sospensione dei β -bloccanti è stata associata a tachicardia perioperatoria [26], mentre la sospensione della clonidina è stata associata a un *rebound* dell'ipertensione.

Nella metanalisi di Howell *et al.* [27] di 30 studi osservazionali con circa 13.000 casi si è dimostrata una *odds*

ratio per l'associazione tra malattia ipertensiva e outcome cardiaci perioperatori di 1,35 (1,17 ± 1,56). Tale associazione è statisticamente ma non clinicamente significativa: è più evidente, ma pur sempre debole, per valori pressori ≥ 180/110 mmHg e per valori più bassi è ancora meno chiara. Soprattutto, pur rilevando che i pazienti ipertesi hanno una maggiore probabilità di complicazioni cardiovascolari nel periodo perioperatorio, la metanalisi non ha riscontrato evidenze sull'opportunità di rimandare l'intervento.

Terapia farmacologica

Blocco adrenergico

I bloccanti adrenergici utilizzati sono i β-bloccanti e gli α-2-agonisti centrali. Le linee guida ACC-AHA suggeriscono che il miglior trattamento nel perioperatorio sia la terapia con β-bloccanti cardioselettivi. In effetti, numerose segnalazioni suggeriscono che il blocco adrenergico perioperatorio migliori gli outcome cardiaci anche nella chirurgia non cardiaca, ma in proposito i dati non sono univoci [28].

- Due recenti trial randomizzati hanno testato il metoprololo: uno in 500 pazienti sottoposti a chirurgia vascolare e controllati a 30 giorni [29]; l'altro in 107 pazienti senza precedenti di cardiopatia ischemica sottoposti a chirurgia aortica e trattati con metoprololo dall'ingresso a 7 giorni dopo l'intervento [30]. Entrambi gli studi non hanno evidenziato una differenza significativa negli eventi rispetto ai pazienti non trattati.
- Per contro, in uno studio randomizzato [31] che ha messo a confronto pazienti sottoposti a interventi non cardiaci maggiori, è stato somministrato atenololo per os o per via endovenosa (ev) dal mattino dell'intervento fino a 7 giorni dopo e si è osservata un'incidenza più bassa di ischemia rispetto al placebo. Non si sono rilevate differenze nell'infarto del miocardio o nella morte perioperatoria, ma a 6 mesi si è registrato un minor numero di eventi.
- Anche il bisoprololo è stato utilizzato da 7 giorni prima dell'intervento a 30 giorni dopo: si trattava di pazienti ad alto rischio che hanno ottenuto una diminuzione dell'80% dell'IM perioperatorio o della morte cardiaca [32]. Una recente metanalisi [33] che ha raccolto i trial randomizzati ha concluso che i dati sono ancora troppo esigui per determinare definitivamente se i β-bloccanti siano efficaci o no nel periodo perioperatorio.

Per quanto riguarda gli α-2-agonisti centrali, va notato che l'uso della clonidina nella fase perioperatoria è favorito dalla possibilità di disporre, oltre che delle preparazioni orali, anche di quelle per via parenterale e transdermica. Sugli effetti degli α-2-agonisti centrali sono disponibili due metanalisi e un successivo trial randomizzato.

- Nella prima metanalisi [34] si sono evidenziati benefici nei pazienti già affetti da patologie vascolari e non negli altri.
- Dalla seconda [35] invece è emerso che occorre trattare 83 pazienti per prevenire un evento cardiaco.
- Un recente trial randomizzato ha comunque evidenziato che una semplice strategia di 4 giorni di clonidina ridu-

ce la mortalità e l'ischemia perioperatoria [36]. Nel caso di somministrazione parenterale, la via intramuscolare dovrebbe essere preferita a quella ev per evitare il rischio di transitorie risalite dei valori pressori associate all'effetto agonista periferico del farmaco.

Recentemente i β-bloccanti sono stati messi in discussione nella terapia cronica dell'ipertensione [37]. Ciò dovrebbe consigliarci prudenza nella valutazione di risultati di trial piccoli e indurci a limitarne l'uso in pazienti a rischio moderato-alto. Quando si utilizzano gli antiadrenergici è bene che la frequenza cardiaca non scenda sotto 60 bpm (prudenzialmente alcuni autori indicano 70 bpm).

Diuretici

L'impiego dei diuretici è controverso: in linea di massima andrebbero sospesi prima dell'intervento (a meno di concomitanti patologie quali lo scompenso) per i rischi di ipovolemia e di turbe elettrolitiche.

Farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina

Gli ACE-inibitori hanno conosciuto fortune alterne. Fino a qualche anno fa erano assolutamente sconsigliati in considerazione dei problemi di instabilità pressoria nel perioperatorio [38,39]. Più recentemente è stato dimostrato che se il paziente viene mantenuto in condizioni di euolemia non si verificano significative ipotensioni, anzi l'uso degli inibitori dell'enzima di conversione o degli AT1-antagonisti migliora la morbilità e la mortalità [40-42]. È bene, in ogni caso, monitorare lo stato di idratazione e la kaliemia.

In Italia è disponibile per via parenterale il quinapril, che va somministrato solo in pazienti già in terapia con ACE-inibitori (per il rischio di angioedema) e comunque mai in gravidanza.

Calcio-antagonisti

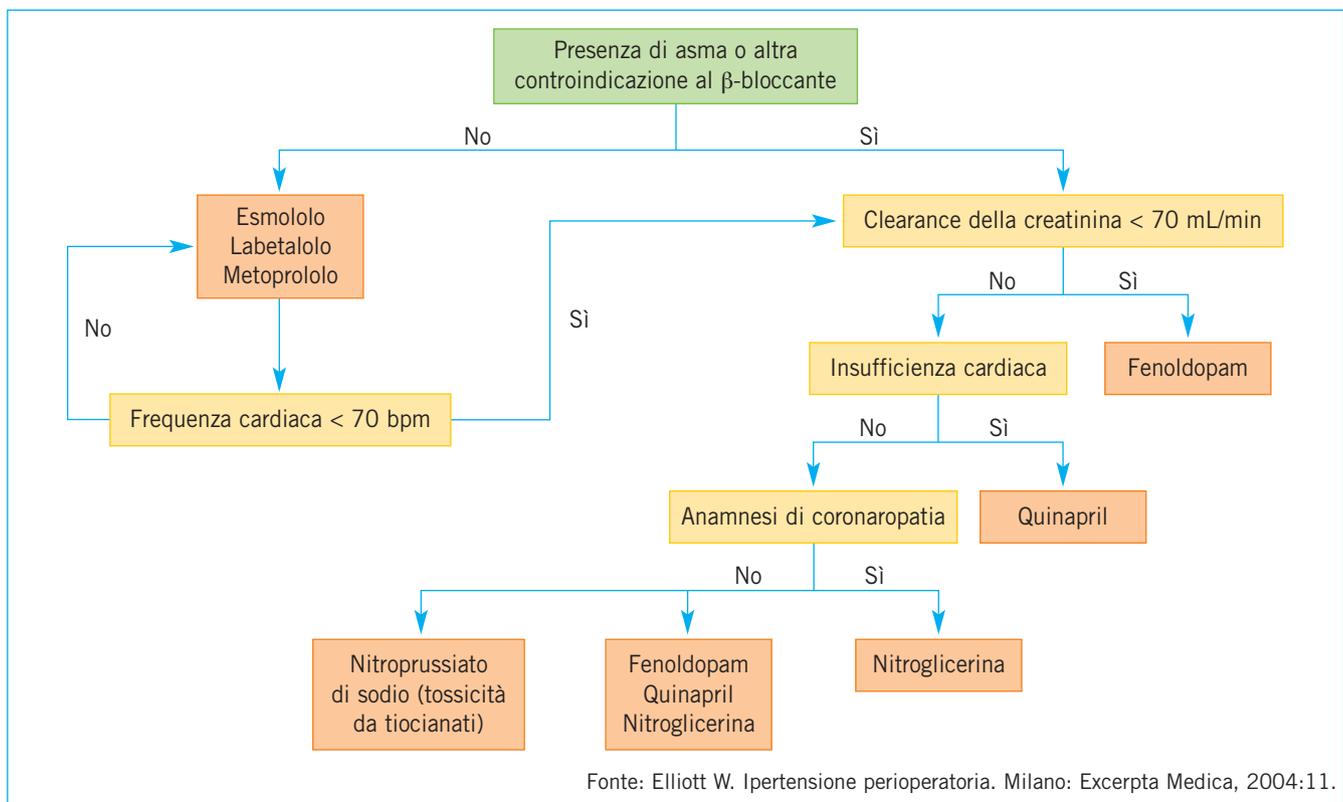
I calcio-antagonisti non hanno dimostrato un effetto cardioprotettivo nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico e il loro uso è controverso.

Vi sono prove che un abbassamento troppo rapido della pressione indotto dalla nifedipina sia associato a un'aumentata morbilità e mortalità cardiaca [43]. Le variazioni della PA nel perioperatorio devono mantenersi in un range del 20%; variazioni maggiori, soprattutto se coesistono patologie come il diabete o la cardiopatia ischemica, si associano a complicazioni [44].

D'altra parte, Weksler *et al.* [19] hanno riportato i risultati di un trial su 989 pazienti che avevano subito un aumento della pressione nel preoperatorio (PA diastolica compresa tra 110 e 130 mmHg); 589 hanno ricevuto nifedipina intranasale, mentre 400 hanno rimandato l'intervento: come già accennato precedentemente, non vi sono state differenze nelle complicazioni tra i due gruppi. Lo studio ha molti punti deboli (non era in cieco, è durato 9 anni, non è stata considerata la pressione sistolica) e non può essere avvalorato come una "riabilitazione" della nifedipina sublinguale, tuttavia è da prendere in esame soprattutto per i dubbi che solleva circa il rinvio dell'intervento.

Tabella 2 Farmaci maggiormente usati nelle crisi ipertensive perioperatorie

• Nitroprussiato di sodio (vasodilatatore diretto)	0,5-10 µg/kg/min
PRO	Riduzione immediata della pressione, azione dose-dipendente
CONTRO	Rischio di ipotensione, tachicardia, possibile instabilità emodinamica, possibile "furto" coronarico, tossicità da tiocianati
• Nitroglicerina (vasodilatatore)	
PRO	Effetto immediato
CONTRO	Nausea, tachicardia, cefalea, flushing, meteorismo, tolleranza Agisce diminuendo il precarico e la gittata cardiaca (effetti poco utili in pazienti con perfusione cerebrale e renale compromessa)
• Labetalolo (α-β-bloccante in rapporto 1:7)	Dose di carico 20 mg; 1-2 mg/min
PRO	Non diminuisce la portata cardiaca, mantiene il flusso periferico, cerebrale e renale
CONTRO	Controindicato nei pazienti con bronco-ostruzione e scompenso
• Esmololo (β ₁ -bloccante altamente selettivo e ad azione molto rapida)	10-80 mg; poi 50-300 µg/kg/min
PRO	Azione molto rapida, non controindicato in assoluto nella bronco-ostruzione
CONTRO	Controindicato se coesiste bradicardia, nei blocchi atrioventricolari, nello shock cardiogeno, nello scompenso Attenzione nella bronco-ostruzione
• Fenoldopam (DA ₁ -agonista a rapida azione)	Ev 0,025-0,15 µg/kg/min
PRO	Rispetto al nitroprussiato di sodio influenza in misura minore la pressione di riempimento e la gittata cardiaca Protegge la funzione renale
CONTRO	Cefalea, flushing, aumento della pressione endoculare e della pressione intracranica, anomalie dell'onda T
• Quinapril (ACE-inibitore)	1,25-4 mg ogni 12 ore
PRO	Di facile impiego
CONTRO	Non utilizzabile se il paziente non è stato in precedente terapia con ACE-inibitori Rischi di angioedema Instabilità pressoria

**Figura 1** Algoritmo per la terapia endovenosa nell'ipertensione perioperatoria

Nei Paesi anglosassoni ha un buon successo l'uso della nicardipina, che offre alcuni vantaggi: è idrosolubile e può essere somministrata ev. Confrontata con il nitroprussiato ha retto il confronto, evidenziando minori effetti collaterali [45]. Non è in commercio in Italia.

Crisi ipertensive

Numerosi episodi di ipertensione perioperatoria costituiscono vere emergenze ipertensive. Si elencano nella **Tab. 2** i farmaci più usati.

Nella **Fig. 1** è proposto un algoritmo per il trattamento delle crisi ipertensive nel perioperatorio.

Conclusioni

L'ipertensione perioperatoria rappresenta, se isolata, un fattore di rischio minore per l'intervento, che di per sé non imporrebbe di rimandare l'intervento stesso. Costituiscono eccezione i pazienti ad alto rischio e quelli con patologie cardiovascolari preesistenti e danno d'organo, nei quali la condotta deve essere valutata caso per caso. Grande prudenza è raccomandata per valori pressori $\geq 180/110$ mmHg. L'ipertensione perioperatoria non va comunque sottovalutata e richiede un continuo monitoraggio e un'appropriata condotta terapeutica.

Bibliografia

- [1] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. National Heart, Lung and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
- [2] Alper A, Calhoun D. Hypertensive emergencies. In: Antman EM (ed). *Cardiovascular therapeutics: a companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2002: 817-31.
- [3] Sprague HB. The heart in surgery. An analysis of the results of surgery on cardiac patients during the past ten years at the Massachusetts General Hospital. *Surg Gynecol Obstet* 1929;49:54-8.
- [4] Dingle HR. Antihypertensive drugs and anaesthesia. *Anaesthesia* 1966;21(2):151-72.
- [5] Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1990;323(26):1781-8.
- [6] Landesberg G, Luria MH, Cotov S, et al. Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery. *Lancet* 1993;341(8847):715-9.
- [7] Fleisher LA, Nelson AH, Rosenbaum SH. Postoperative myocardial ischemia: etiology of cardiac morbidity or manifestation of underlying disease? *J Clin Anesth* 1995;7(2):97-102.
- [8] Fleisher LA. Preoperative evaluation of the patient with hypertension. *JAMA* 2002;287(16):2043-6.
- [9] Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275(20):1571-6.
- [10] Gu W, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Modifying cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Anesthesiology* 2003; 98(3):774-9.
- [11] Warltier DC, Kersten JR, Pagel PS, Gross GJ. Editorial view: anesthetic preconditioning: serendipity and science. *Anesthesiology* 2002;97(1):1-3.
- [12] Goldman L, Caldera DL. Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology* 1979;50(4):285-92.
- [13] Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100(10):1043-9.
- [14] Hollenberg M, Mangano DT, Browner WS, London MJ, Tubau JF, Tateo IM. Predictors of postoperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 1992;268(2): 205-9.
- [15] Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977;297(16):845-50.
- [16] Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al; American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002;39(3):542-53.
- [17] Prys-Roberts C, Meloche R, Foex P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. I. Cardiovascular responses of treated and untreated patients. *Br J Anaesth* 1971;43(2):122-37.
- [18] Prys-Roberts C. Isolated systolic hypertension: pressure on the anaesthetist? *Anaesthesia* 2001;56(6):505-10.
- [19] Weksler N, Klein M, Szendro G, et al. The dilemma of immediate preoperative hypertension: to treat and operate, or to postpone surgery? *J Clin Anesth* 2003;15(3):179-83.
- [20] Aronson S, Boisvert D, for Multicenter Study of Perioperative Ischemia. The relationship between isolated preoperative systolic hypertension and perioperative and postoperative cardiovascular outcomes. *Anesth Analg* 2001;92:545.
- [21] Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100(10):1043-9.
- [22] Haas CE, LeBlanc JM. Acute postoperative hypertension: a review of therapeutic options. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(16):1661-73.
- [23] Halpern NA. Today's strategies for treating postoperative hypertension. Immediate evaluation and targeted treatment are required. *J Crit Illn* 1995;10(7):478-80, 483-90.
- [24] Elliott W. Ipertensione perioperatoria. II Ed. Sez 3. *Cardiopatologia ipertensiva*. Milano: Excerpta Medica, 2004:11.
- [25] Gal TJ, Cooperman LH. Hypertension in the immediate postoperative period. *Br J Anaesth* 1975;47(1):70-4.
- [26] Prys-Roberts C, Foex P, Biro GP, Roberts JG. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. V. Adrenergic beta-receptor blockade. *Br J Anaesth* 1973;45(7):671-81.

- [27] Howell SJ, Sear JW, Foex P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth* 2004;92(4):570-83.
- [28] Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;353(4):349-61.
- [29] Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R. Metoprolol after vascular surgery (MaVS). *Can J Anesth* 2004;51:A7.
- [30] Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR; POBBLE Trial Investigators. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005;41(4):602-9.
- [31] Wallace A, Layug B, Tateo I, et al. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *McSPI Research Group. Anesthesiology* 1998;88(1):7-17.
- [32] Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. N Engl J Med* 1999;341(24):1789-94.
- [33] Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, et al. How strong is the evidence for the use of perioperative beta-blockers in noncardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;331(7512):313-21.
- [34] Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003;114(9):742-52.
- [35] Stevens RD, Burri H, Tramer MR. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003;97(3):623-33.
- [36] Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, et al. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004;101(2):284-93.
- [37] Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9496):1545-53.
- [38] Brabant SM, Bertrand M, Eyraud D, Darmon PL, Coriat P. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists. *Anesth Analg* 1999;89(6):1388-92.
- [39] Colson P, Ryckwaert F, Coriat P. Renin angiotensin system antagonists and anesthesia. *Anesth Analg* 1999;89(5):1143-55.
- [40] Sleight P, Yusuf S, Pogue J, Tsuyuki R, Diaz R, Probstfield J; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet* 2001;358(9299):2130-1.
- [41] Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75.
- [42] PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of perindopril based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287):1033-41.
- [43] Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest* 2000;118(1):214-27.
- [44] Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, Ales KL, Topkins M, Shires GT. Intraoperative blood pressure. What patterns identify patients at risk for postoperative complications? *Ann Surg* 1990;212(5):567-80.
- [45] Halpern NA, Goldberg M, Neely C, et al. Postoperative hypertension: a multicenter, prospective, randomized comparison between intravenous nicardipine and sodium nitropruside. *Crit Care Med* 1992;20(12):1637-43.