

# Güncellenmiş kılavuzlar ışığında kalp dışı cerrahide preoperatif kardiyak riskin değerlendirilmesi ve yönetimi

## Evaluation of preoperative cardiac risk, and its management in noncardiac surgery in the light of updated guidelines

Hüseyin DURSUN<sup>1</sup>, Oğuz YÜKSEL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

Kalp dışı cerrahi, kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörleri bulunan hastalarda, mortalite ve morbidite açısından önemli bir risk oluşturmaktadır.

Güncel kılavuzlar bu hastaların kardiyolojik ağıdan preoperatif değerlendirilmesine ve yönetimine odaklanmaktadır.

Yakın zamanda yayınlanmış çalışmaların sonuçları ve özellikle DECREASE alışmaları üzerindeki çelişkili yorumlar üzerine Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ile Avrupa Anestezi Cemiyeti (ESA) ve Amerikan Kalp Birliği ile Cemiyeti (AHA/ACC) kılavuzlarını yenilemek gereği duymuşlardır.

Bu derlemede 2014 yılında yenilenen kılavuzlar ışığında temel başlıklar vurgulanmaya çalışılacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Kalp dışı cerrahi, preoperatif kardiyak değerlendirme

### ABSTRACT

Noncardiac surgery is an important risk factor for mortality and morbidity in patients with cardiovascular disease or patients with risk factors for cardiovascular disease. Current guidelines focus on the preoperative cardiac assessment and management of these patients.

Because of the results of recently published studies and conflicting comments especially on the outcomes of DECREASE studies, European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Anaesthesiology (ESA) with the American Heart Association and American College of Cardiology (AHA / ACC) have felt the need to update their guidelines.

In this review the basic topics will be tried to be emphasized in the light of updated 2014 guidelines.

**Key words:** Noncardiac surgery, preoperative cardiac evaluation

**Alındığı tarih:** 03.03.2015

**Kabul tarihi:** 17.03.2015

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Hüseyin Dursun, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Balçova 35170 İzmir  
**e-mail:** drhuseyindursun@gmail.com

### GİRİş

Kalp dışı cerrahi sonrası görülen kardiyak komplikasyonlar perioperatif morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. Bu nedenle hastaların operasyon öncesi güncel kılavuzlar ışığında sistematik bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastayı

takip eden doktor, kardiyoloji uzmanı, cerrah ve anesteziistin birlikte çalışması tedavinin gerçekçi, uygun ve optimal olmasını sağlayarak perioperatif kardiyak olay riskini ve maliyeti belirgin şekilde azaltacaktır.

Kalp dışı cerrahinin komplikasyon oranı %7-11, mortalite oranı ise %0,8-1,5 olarak bildirilmektedir

(1-3). Bu komplikasyonlar içerisinde kardiyak komplikasyon oranı %42 civarındadır<sup>(4)</sup>. Bu oranlar Avrupa Birliğindeki popülasyona uyarlandığında yıllık 167.000 kardiyak komplikasyon ve 19.000 ölümcül olaya karşılık gelmekte ve preoperatif değerlendirilmenin ne kadar önemli olduğuna işaret etmektedir.

### **Hastanın Değerlendirilmesi ve Cerrahi Risk**

Kalp dışı cerrahi öncesi kardiyak riskin tayininde iki önemli faktör belirleyici rol oynar. Bunlardan ilki uygulanacak cerrahi işlemin tipi, ikincisi ise işlemle ilgili hemodinamik stresin derecesidir. Yüksek riskli cerrahi işlemlerde 30 günlük kardiyak olay (kardiyak ölüm ve miyokard infarktüsü) riski %5'in üzerinde iken, düşük riskli işlemlerde bu oran %1'in altındadır (Tablo 1). Stabil kalp hastalığı olan hastaların çoğuna ek değerlendirmeye gereksinim olmadan düşük ve orta riskli cerrahi uygulanabilir.

### **Fonksiyonel Kapasitenin Belirlenmesi**

Fonksiyonel kapasite, metabolik eşdeğerlerle (MET) ölçülür. Bir MET, bazal metabolik hıza eşittir. Egzersiz testi de, fonksiyonel kapasitenin objektif bir şekilde değerlendirilmesine yardımcı olur. Test yapmadan ise fonksiyonel kapasite günlük yaşam aktivitelerinin yapılabilirliği ile değerlendirilir. İki kat merdiven çıkmak için 4 MET, yüzme gibi efor gerektiren yorucu sporlar içinse >10 MET'e gereksinimimiz vardır. İki kat merdiven çıkamamak veya kısa mesafe koşmamak (<4 MET), fonksiyonel kapasitenin kötü olduğunu gösterir ve artmış postoperatif kardiyak olay insidansı ile ilişkilidir. Fonksiyonel kapasite yüksekse, stabil koroner arter hastalığı veya risk faktörleri olsa dahi prognoz kusursuzdur<sup>(5)</sup>.

### **Risk İndeksleri**

Perioperatif kardiyak mortalite ve morbidite arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli risk indekslerinden en iyi bilineni Goldman indeksinin değiştirilmesiyle geliştirilen Lee indeksi veya "revize kardiyak indeksi" dir. Postoperatif miyokard infarktüs, pulmoner ödem, ventriküler fibrilasyon, kardiyak arrest ve tam kalp bloğunu tahmin etmek için tasarlanmış ve altı

değişkeni kapsamaktadır: Cerrahi tipi, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalık öyküsü, insülin tedavisi, preoperatif kreatin değerinin 2 mg/dL olması<sup>(6)</sup>.

Yakın zamanda Amerikan Cerrahi Cemiyetinin Ulusal Cerrahi Kalite İyileştirme Programı (NSQIP) veritabanını kullanan yeni bir risk tahmin modeli geliştirilmiştir. Postoperatif 30 günlük miyokard infarktüsü ve kardiyak arrestin belirlenmesinde 5 belirteç kullanılmaktadır: Yaş, cerrahi tipi, fonksiyonel sınıf, artmış kreatinin (1,5 mg/dL), Amerikan Anestezi Cemiyeti (ASA) Sınıfı (Sınıf I: Sağlıklı hastalar, Sınıf II: Hafif sistemik hastalığı olanlar, Sınıf III: Ciddi sistemik hastalığı olan ancak tolere edebilenler, Sınıf IV: Yaşamı tehdit eden tolere edilemeyen hastalığı olanlar ve Sınıf V: Cerrahi olsun veya olmasın 24 saatlik yaşam beklentisi olmayan hastalar) (Bkz. [www.riskcalculator.facs.org](http://www.riskcalculator.facs.org)). Diğer risk indekslerinden farklı olarak NSQIP, skorum sistemi değildir, ancak bireyin miyokard infarktüsü ve kardiyak arrest olasılığını tahmin eder. Bu sistem Lee indeksinin aksine pulmoner ödem ve tam kalp bloğu riskini ise içermemektedir. NSQIP ve Lee risk indeksi modelleri tamamlayıcı prognostik bilgiler sağlamaktadırlar.

### **Preoperatif Testler**

Preoperatif değerlendirmede çeşitli invazif ve noninvazif testler kullanılmaktadır. Rutin kardiyoloji pratiğinde sol ventrikül fonksiyonun değerlendirilmesinde sıklıkla başvuru olan transtorasik ekokardiyografinin preoperatif rutin kullanımı önerilmemekte, ancak yüksek riskli cerrahi yapılacak asemptomatik hastalarda yapılabileceği belirtilmektedir.

İskemik kalp hastalığının değerlendirmesi amacıyla treadmill egzersiz testi veya bisiklet ergometri, miyokard perfüzyon sintigrafisi, egzersiz veya farmakolojik (dobutamin, dipiridamol) stres kullanılarak çekilen stres ekokardiyografisi, kardiyak MRI ve BT kullanılabilir. >2 klinik risk faktör taşıyan ve fonksiyonel kapasitesi düşük (<4 METs) hastalara yüksek riskli cerrahi öncesi stres testi yapılmalıdır. Ancak düşük riskli cerrahi uygulanacak hastalara

hastanın klinik riskinden bağımsız olarak stres testi önerilmemektedir.

Kardiyak biyobelirteçlerin (troponin T ve I) şu andaki verilere göre kalp dışı cerrahi değerlendirilmesinde rutin kullanımı önerilmemekte, ancak yüksek riskli hastalarda (METs  $\leq 4$  veya revize edilmiş kardiyak indeksi vasküler cerrahi için 1 ve vasküler olmayan cerrahi için 2 olanlarda) operasyondan 48-72 saat önce ve sonra kullanımı düşünülebilir.

Koroner anjiyografi ise kalp dışı cerrahi riskin değerlendirilmesinde ender olarak kullanılır. Bununla birlikte, koroner anjiyografi ile değerlendirme yapılması, cerrahi girişim yapılacak hastalar için gereksiz ve öngörülemeyen ertelenebileceği durumlarda, cerrahi öncesinde tıbbi yolla veya girişim ile iskeminin kontrol edilmesi önerilmektedir

### **Farmakolojik Tedavinin Yönetimi**

Yeni kılavuzlar beta blokörlerin kullanımı üzerinde önemle durmuşlardır. Büyük çaplı POISE (Peri-Operative Ischemic Evaluation), DIPOM (The Diabetes Post-Operative Mortality and Morbidity), MaVS (The Metoprolol after Vascular Surgery) gibi yeni çalışma sonuçlarının dikkate alındığı bu kılavuzlarda tartışmalı DECREASE (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography) çalışması değerlendirme dışı bırakılmıştır<sup>(8-11)</sup>. Söz edilen randomize kontrollü çalışmalarda perioperatif beta blokör tedavinin postoperatif miyokard infarktüsünü belirgin düzeyde azalttığı, ancak inme, hipotansiyon, bradikardi ve total mortaliteyi artırabildiği gösterilmiştir. Özetle önceki kılavuzdaki beta blokör kullanımı ile ilgili öneriler azaltılmış, beta blokör tedavi almakta olan hastaların perioperatif tedavilerine devam etmeleri önerilirken, düşük riskteki cerrahiye gidecek hastalarda ise bu ilaçların başlanması önerilmemiştir.

Lipid düşürücü statinlerin perioperatif kullanımlarının kardiyovasküler olaylar üzerindeki yararlı etkileri geniş ölçekli klinik ve gözlemsel çalışmalarda gösterilmiştir. Bu kılavuzlarda ayrıca statin kullanı-

mının postoperatif akut böbrek yetmezliğini azaltıcı etkisine değinilmektedir<sup>(12)</sup>. Özetle statin kullanmakta olan hastaların tedavilerinin devamı önerilmekte, vasküler cerrahi uygulanacak hastalarda ise ideal olarak 2 hafta önceden statin başlanması önerilmektedir.

Perioperatif intravenöz nitrat kullanımının iskemi üzerindeki etkileri tartışmalı olup, miyokard infarktüsü veya kardiyak ölüm üzerinde etkisi gösterilmemiştir. Ayrıca kullanımı önyük azalması ile birlikte taşikardi ve hipotansiyona yol açabilir.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEİ) ve Anjiyotensin Reseptör Blokörleri (ARB)'nin beta blokör ve statin tedavisinden bağımsız olarak yüksek riskli hastalarda majör vasküler cerrahi sonrası 30 günlük veya 1 yıllık mortaliteyi veya kardiyak komplikasyonları azaltmadıkları gösterilmiştir<sup>(13-15)</sup>. Ayrıca her iki ilaç grubunun da anestezi altında ve beta blokör tedavi yanında ciddi hipotansiyon oluşturabilme riskleri bulunmaktadır. Kalp yetmezliği ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan stabil hastalarda kullanılmakta olan ACEİ veya ARB'nin yakından takip edilerek devam edilmesi, aynı hasta grubunda bu ilaçlar kullanılmıyorsa cerrahiden en az 1 hafta önce başlanmaları, hipertansif hastalarda ise cerrahi öncesinde bu ilaçların geçici süre ile kesilmeleri önerilmektedir.

Kalsiyum kanal blokörleri grubunda nifedipin kapsülleri başta olmak üzere kısa etkili dihidropiridinlerin kullanımından kaçınılmalıdır. Beta blokörlerin kontrendike olduğu ya da sol ventrikül sistolik disfonksiyonu görülen hastalarda, kalp hızını düşüren kalsiyum kanal blokerleri endike olmamakla birlikte, yine de kalp hızını düşüren kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir veya tedaviye devam edilebilir.

Diüretiklerin preoperatif hipertansiyon nedeniyle kullanımına tercihen oral yoldan cerrahi gününde de devam edilmelidir. Kalp yetersizliğinde sıvı yüklenmesi durumunda doz artırılması, tersine hipovolemi, hipotansiyon ve elektrolit anormalliği durumunda doz azaltılması gerekebilir. Cerrahi hastalarında %34'e varan oranlarda hipokalemi sıklığı bildirilmektedir.

Düşük doz aspirin kullanımı bireysel faktörlere göre belirlenmelidir. Kanama riskinin düşük olduğu olgularda kullanılmakta olan tedaviye devam edilme- li, kanama riskinin kardiyovasküler faydadan öne çıktığı olgularda ise ara verilmelidir. Spinal cerrahi, bazı nöroşirürji ve oftalmolojik operasyonlardan en az 7 gün önce aspirin kesilmelidir.

İkili antiagregan tedavi (DAPT) ise stabil koroner arter hastalığında çıplak metal stent (BMS) implantasyonundan sonra en az 1 ay, yeni kuşak ilaç kaplı stent (DES) implantasyonundan sonra en az 6 ay, akut koroner sendrom sonrası ise revaskülarizasyonun nasıl yapıldığına bakılmaksızın en az 1 yıl süre ile verilmelidir. Belirtilen dönemden sonra da DES implante edilmiş bir olgu cerrahi öncesinde tekli antiagregan tedavi (tercihen aspirin) almalıdır.

Birkaç gün içerisinde cerrahi uygulanacak bir hastada tromboz için yüksek risk yok ise klopidogrel ve tikagrelorün 5 gün önceden, prasugrel in ise 7 gün önceden kesilmesi önerilmektedir. Stent trombozu için yüksek riskli bireylerde ise intravenöz, geri dönüşümlü glikoprotein inhibitörleri (eptifibatid, tirofiban) ile köprü tedavisi önerilmektedir. Bu hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile köprü tedavisinden kaçınılmalıdır. Cerrahiden sonra ilk 48 saat içerisinde DAPT yeniden başlanmalıdır.

K vitamini antagonistleri (VKA'lar) ile birlikte oral antikoagülan tedavi alan hastaların perioperatif ve postoperatif kanama riski daha yüksektir. INR <1.5 ise, cerrahi güvenli bir şekilde yapılabilir. Yüksek tromboemboli riski taşıyan hastalarda ise VKA'ların bırakılması tehlikelidir; bu hastalara intravenöz veya subkütan unfraksiyone heparin (UFH) veya terapötik dozda DMAH ile birlikte köprü tedavisi verilmelidir.

Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksabandan oluşan yeni oral antikoagülanlar (NOAK'lar) için kısa yarı ömürleri sayesinde genellikle köprü tedavisine gerek bulunmamaktadır. Normal kanama riski olan cerrahilerde NOAK'ların 2-3 yarı ömürleri kadar önceden, yüksek kanama riskli cerrahiden ise 4-5 yarı ömürleri kadar önceden kesilmeleri önerilir. Büyük oranda (%80) renal yoldan atılan dabigatranın böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda daha da

önceden kesilmesi önerilir. Hızlı etki başlangıçları sayesinde NOAK'ların başlanması postoperatif 1-2 (bazen 3-5 gün) gün kadar ertelenebilir.

### Spesifik Hastalıkların Yönetimi

Kalp yetersizliği tanılı hastaların tedavileri kılavuzlarda önerildiği şekilde düzenlenmelidir. Yeni tanı konulmuş kalp yetersizliği hastalarında başlanan ilaçların doz titrasyonunun sağlanması ve sol ventrikül fonksiyonlarında olası iyileşmenin görülebilmesi için orta ve yüksek riskteki cerrahinin en az 3 ay ertelenmesi önerilmektedir. Beta blokör tedavinin perioperatif dönemde devamı, ACEİ veya ARB'lerin ise operasyon sabahı atlanabileceği belirtilmektedir. Eğer bu ilaçlar verildiyse kan basıncının yakından kontrolü önerilmektedir. Eğer cerrahi öncesinde doz titrasyonu için yeterli zaman yok ise yüksek doz beta blokör tedavi başlanmamalıdır.

Evre 1 veya 2 hipertansif hastalarda tedaviyi optimize etmek için cerrahinin ertelenmesinin yararlı olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt mevcut değildir. Bu hastalarda antihipertansif ilaçlara perioperatif dönemde de devam edilmelidir. Evre 3 hipertansif hastalarda (sistolik kan basıncı  $\geq 180$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı  $\geq 110$  mmHg), farmakolojik tedaviyi optimize etmek için cerrahiye ertelemenin olası yararı, cerrahi girişimi ertelemenin olası riskinden fazla olmalıdır. Kalp dışı cerrahi yapılacak hastalarda, bir antihipertansif tedavinin diğerinden daha iyi olduğunu gösteren herhangi bir kesin kanıt mevcut değildir.

Şiddetli aort darlığı görülen ve acil cerrahi uygulanacak hastalarda, girişimler hemodinamik monitörizasyon eşliğinde yapılmalıdır. Semptomatik hastalarda elektif cerrahiden önce aort kapak replasmanı göz önünde bulundurulmalıdır. Ciddi komorbiditeye bağlı yüksek risk veya girişimin hasta tarafından reddedilmesi nedeniyle kalp kapak replasmanı yapılmayan hastalarda, yalnızca gerekliyse kalp dışı cerrahi yapılmalıdır. Bu hastalarda balon aort valvüloplastisi veya transkateter aort kapak implantasyonu da cerrahiden önceki tercihler arasında olabilir.

Asemptomatik ciddi aort darlığı hastalarında düşük ile orta riskli kalp dışı cerrahi güvenli bir şekilde yapılabilir. Yüksek riskli cerrahi yapılacaksa, aort kapak replasmanı için daha kapsamlı bir klinik değerlendirme gereklidir.

Kalp dışı cerrahi, hafif-orta derecede mitral darlığı olan düşük riskli hastalarda ve ciddi mitral darlığı olan (kapak alanı  $<1,5 \text{ cm}^2$ ) asemptomatik hastalarda yapılabilir. Pulmoner ödeme neden olan taşikardiye önlemek için kalp hızının kontrolü sağlanmalıdır. Önemli mitral darlığı olan ve sistolik pulmoner arter basıncı  $>50 \text{ mmHg}$  olan asemptomatik hastalarda, kalp dışı cerrahi riski anlamlı düzeyde yüksektir ve bu hastalara, özellikle yüksek riskli cerrahi öncesinde perkütan mitral komissürotomi (veya açık cerrahi tamir) yapılabilir.

Korunmuş sol ventrikül fonksiyonu ile şiddetli aort ve mitral yetersizliği olan asemptomatik hastalarda ise ilave bir risk olmaksızın kalp dışı cerrahi yapılabilir. Semptomatik hastalar ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu önemli ölçüde bozulmuş hastalar ( $<30\%$ ), kardiyovasküler komplikasyon açısından yüksek risk grubundadır ve bu hastalar, yalnızca gerekliyse, kalp dışı cerrahiye alınmalıdır.

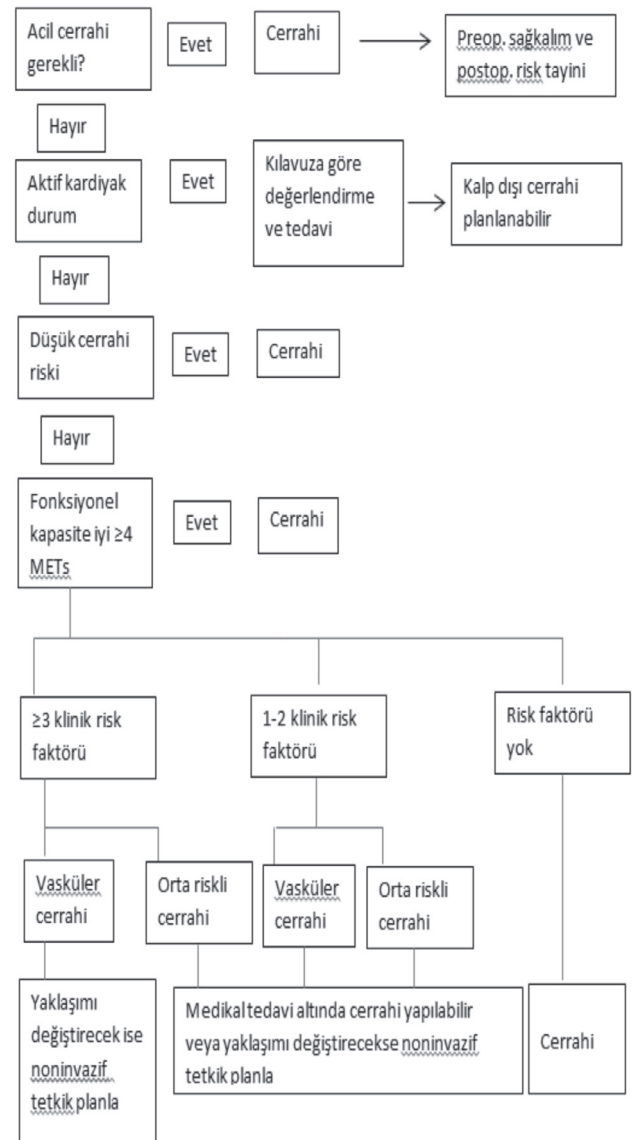
Kalıcı pacemakeri olan hastalara uygun önlemler alınarak güvenle cerrahi yapılabilir. Pacemaker bağımlı hastalar için unipolar elektrokoter önemli bir risk teşkil eder. Elektrokoterden çıkan elektrik uyarısı pacemaker cihazlarını inhibe edebilir veya bu cihazları yeniden programlayabilir. Elektrokoteri pacemaker cihazının uzağında tutmak, en düşük amplitüt ile yalnızca kısa süreli atımlar yapmak bu tür sorunları azaltabilir.

Kalp dışı cerrahi sırasında, elektrokoterden gelen elektrik akımına bağlı implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) fonksiyonunda da birtakım sorunlar görülebilir. Cerrahi sırasında ICD kapatılmalı ve hasta servise çıkarılmadan önce devreye sokulmalıdır.

## SONUÇ

Güncellenen kılavuzlar yardımı ile preoperatif

kardiyak değerlendirme Şekil 1'de özetlenmiştir. Bu kılavuzlarda tartışmalı konular yeniden ele alınmış; kullanılmakta olan risk modellerine yardımcı yeni bir risk modelinin de kullanımı önerilmiştir. Ancak, henüz kalp dışı bazı risk faktörlerinin (frailite, anemi, aşırı düşük veya yüksek beden kitle indeksi, bağışıklık durumu) cerrahi sonuçlarını nasıl etkilediği yönünde yetersiz veri bulunmaktadır. Ayrıca perioperatif biyobelirteçlerin kullanımı, beta blokör ve statin tedavileri ile ilgili büyük çaplı, çok merkezli, rando-mize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 1. Preoperatif kardiyak riskin değerlendirilmesi ve perioperatif tedavi.



## KAYNAKLAR

1. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, et al. for the joint task force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *European Heart Journal* 2014;35:2383-2431. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>
2. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. for the Joint Task Force of ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation* 2014;130:2215-2245. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.000000000000105>
3. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, Lipsitz SR, Breizat AH, Dellinger EP, et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med* 2009;360:491-499. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMs0810119>
4. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, et al. Association between post-operative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295-2304. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.5502>
5. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991;122:1423-1431. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90586-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(91)90586-7)
6. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-1049. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.100.10.1043>
7. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansdell D, Chan MT, Alonso-Coello P, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1599-1606. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.028>
8. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-1847. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60601-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60601-7)
9. Juul AB, Grp DT. Effect of peri-operative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006;332:1482-1485. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.332.7556.1482>
10. Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R. The effects of peri-operative beta-blockade: Results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006;152:983-990. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2006.07.024>
11. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, et al. The effect of bisoprolol on peri-operative 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;341:1789-1794. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199912093412402>
12. Chopra V, Wesorick DH, Sussman JB, Greene T, Rogers M, Froehlich JB, et al. Effect of peri-operative statins on death, myocardial infarction, atrial fibrillation, and length of stay: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg* 2012;147:181-189. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2011.897>
13. Winchester DE, Wen X, Xie L, Bavry AA. Evidence of pre-procedural statin therapy a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1099-1109. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.023>
14. Le Manach Y, Ibanez Esteves C, Bertrand M, Goarin JP, Fleron MH, Coriat P, et al. Impact of pre-operative statin therapy on adverse post-operative outcomes in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 2011;114:98-104. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31820254a6>
15. Lau WC, Froehlich JB, Jewell ES, Montgomery DG, Eng KM, Shields TA, et al. Impact of adding aspirin to Beta-blocker and statin in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Ann Vasc Surg* 2013;27:537-545. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2012.12.001>