

周術期における β 遮断薬の意義と可能性

尾 前 毅*

はじめに

β 遮断薬は心血管疾患(高血圧, 虚血性心疾患, 頻脈性不整脈, 心不全等)で最も多く使用されている薬剤の1つである。 β 遮断薬の臨床使用から半世紀が経過し, 新しい β 遮断薬の開発とともに様々な臨床評価が行われ, β 遮断薬の置かれている立場も変わりつつある。Ca拮抗薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬が開発され, それまでの生理的作用を中心に考える位置づけからEBMに基づく心血管イベントの抑制を中心に据える位置づけが主流となってきたからである。本稿では, EBM時代における周術期の β 遮断薬の使用法について述べる。

降圧薬としての β 遮断薬

β 遮断薬は交感神経を抑制する降圧薬として臨床応用され半世紀以上経過する薬剤であるが, 日本高血圧学会の監修した高血圧治療ガイドライン(JSH2009)¹⁾において, 現在でも高血圧の第一選択薬として推奨されている。降圧薬の生命予後改善

作用には高血圧による部分と臓器保護効果による部分があるとされるが, JSH2009では臓器保護の観点からエビデンスに基づいた解説がなされており, 病態に応じた第一選択薬や併用薬の推奨がなされている(表1)。その一方でメタ解析においては降圧薬の種類ではなく降圧の程度と心血管イベントのオッズ比との間に逆相関関係が認められると報告されており(図1)²⁾, JSH2009においても降圧治療の重要性に言及している。

また, β 遮断薬は心拍数減少効果と比較し, 降圧作用はそれほど顕著ではなく, β 遮断薬単独では目標血圧で管理を行うことが困難なことが多い。このため β 遮断薬は海外において降圧薬の第一選択薬としての座を失いつつある。さらにBangaloreらは22件の β 遮断薬投与の無作為化比較試験のメタ解析を行い, 心拍数が低下するほど心血管イベントと死亡のリスクが上昇すると報告しており³⁾, この結果を受けて近い将来に β 遮断薬の“低心拍数仮説”が覆される可能性も示唆されている。 β 遮断薬は心不全を予防するが, 高齢者においては脳梗塞のリスクを高めるため第一選択薬として使用す

表1 病態に応じた降圧薬の選択法(文献1より引用)

	Ca拮抗薬	ARB/ACE阻害薬	利尿薬	β 遮断薬
左室肥大	●	●		
心不全		●	●	●
心房細動		●		
頻脈	●			●
狭心症	●			●
心筋梗塞後		●		●
腎不全		●	●	
脳血管障害	●	●	●	
糖尿病		●		
高齢者	●	●	●	

*鹿児島大学医学部麻酔・蘇生科

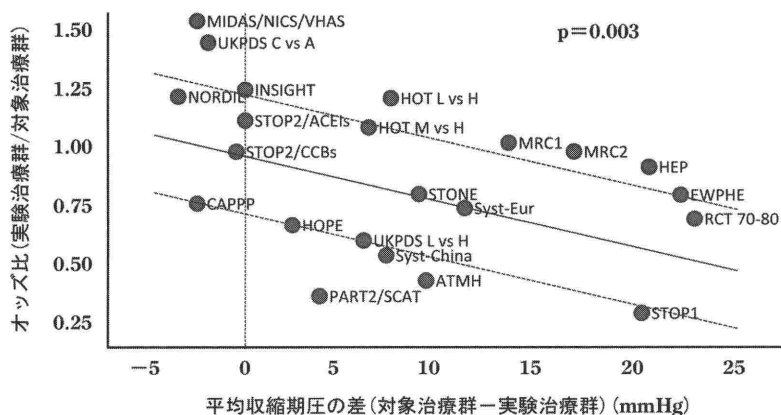


図1 降圧治療試験における心血管イベント(心臓血管死)(文献2より改変引用)

表2 β遮断薬の特徴

	プロプラノロール	エスマロール	ランジオロール
除去半減期	3~6時間	7~9分	4分
代謝	肝臓	赤血球エラスターゼ	血漿コリンエステラーゼ
β ₁ 受容体選択性	なし	あり	あり
ISA	なし	なし	なし
膜安定化作用	あり	なし	なし

べきでないとの報告もあり⁴⁾、今後我が国でも高血圧治療薬としての地位が低下する可能性がある。

一方、従来静注用のβ遮断薬には短時間作用型のものがなく、周術期管理に対する使用をためらう場面が多くみられた。近年エスマロール、ランジオロールという超短時間作用型β遮断薬が発売され、周術期の循環管理は新たな展開を見せている(表2)。

第一に術中管理においては超短時間作用型β遮断薬を術中異常高血圧、低血圧麻酔等に応用することによって、ニトロプルシド等の薬剤を使用した際の反射性頻脈を減少させ、また低酸素性肺血管収縮に影響を与えずに降圧効果を得ることが期待される。

次に特殊疾患における周術期管理に応用されている。大きな循環動態の変化が予測される褐色細胞腫摘出術時には内因性交感神経刺激作用がなく、β₁選択性があり、短時間作用型のβ遮断薬を使用し、管理することが望まれていた。エスマロール、ランジオロールはこれらの条件を満たしており、術中使用が有効であったと報告されている^{5,6)}。

気管内挿管時は周術期で最も血行動態が変化するとされるが、β遮断薬を挿管時に予防投与する

ことによって血行動態の変化を抑えたと報告されている⁷⁻¹⁰⁾。さらに気管内挿管時にβ遮断薬を投与することによって麻酔薬節減効果を認めたとの報告もあり¹¹⁾、今後機序の解明が待たれる。

虚血性心疾患に対するβ遮断薬

周術期心筋虚血の特徴は、術前、術中と比較して術後の発症が多いことである¹²⁾。その理由として術中は麻酔薬によって交感神経系が抑制され、麻酔科医によって循環動態が厳重に管理されていること、術後は創部痛、鎮痛薬投与によって狭心痛の発見が遅れる可能性があることが挙げられている^{13,14)}。この周術期心筋虚血を発症すると術後心筋障害イベントのリスクが21倍になると報告されており¹⁵⁾、周術期管理に関わる医師にとって周術期心筋虚血を制御することが急務となっている。周術期心筋虚血のパラメーターとしてはRate-pressure product¹⁶⁾、血圧/心拍数指数¹⁷⁾、心拍数が提案されている。Rate-pressure productは心拍数と平均動脈圧との積、血圧/心拍数指数は血圧を心拍数で除した値であり、1.0未満が心筋虚血と関連すると報告されている。しかし、Rate-pressure product、血圧/心拍数指数ともに一長一短があり、

心拍数単独で心筋虚血の指標とすることも多い、頻脈(心拍数>100/min)で心筋虚血発症率は3倍になると報告され¹⁸⁾、近年のメタ解析では周術期の心拍数を100/minで管理することによって周術期心筋梗塞の発症が減少した(OR 0.23 ; 95% CI 0.08~0.65)と報告されている¹⁹⁾。このことを受け、ACC/AHA 非心臓手術のための周術期心血管系評価・管理ガイドラインにおいては安静時心拍数60~65/minでの心拍数管理を推奨している²⁰⁾。

心筋虚血に対する β 遮断薬の効果として、陰性変力作用による心収縮力抑制、陰性変時作用による心拍数低下、心筋酸素消費量の低下、左室壁応力の減少による冠血流改善が挙げられる。多施設共同研究においても周術期の β 遮断薬投与が非心臓手術の周術期心血管系イベント、死亡率を低下させるとの報告が相次ぎ、周術期の β 遮断薬は確固たる地位を得ることとなった^{21~27)}。その一方、周術期の β 遮断薬使用に関する二重盲検無作為プラセボ対照試験の有力な報告の一つであるPoldermanらの報告²⁴⁾では、 β 遮断薬の周術期心血管事故低下作用が非致死性心筋梗塞の相対危険率軽減が100%であり、通常の循環器系疾患を対象にした試験の相対危険率軽減率が20~30%であるのと比較すると、あまりに β 遮断薬の心事故に対する危険率軽減が高すぎるとされ、周術期の β 遮断薬予防的投与の是非はPOISE trial²⁸⁾まで持ち越されることとなった。周術期 β 遮断薬投与への懐疑的な見方が広がる中、Lindenauerらは高リスク症例では β 遮断薬の予防的投与が有効である反面、低リスク症例では β 遮断薬投与によって逆に予後が悪化する可能性があるとして報告した²⁹⁾。さらにPOISE trialは周術期 β 遮断薬投与によって心血管イベントは減少するものの全死亡率、脳卒中発症率は β 遮断薬投与によって有意に増加すると報告し、低血圧と死亡率、脳卒中に関連があると結論

づけた²⁸⁾。POISE trialを含めた33研究のRCTを対象としたメタ解析においても β 遮断薬投与によって心筋虚血は減少するものの脳梗塞、治療を要する徐脈、低血圧は増加すると報告され³⁰⁾、予防的 β 遮断薬の投与に関して改めて注意を喚起することとなった。

現時点においては β 遮断薬予防的投与によって周術期心筋梗塞の発症は減少するものの、特にリスクの少ない症例においては β 遮断薬投与が有効でない可能性があり、投与の際には副作用、特に徐脈、低血圧に注意する必要があると思われる。

不整脈に対する β 遮断薬

心臓血管手術術後合併症で最も頻度が高いのは心房細動である(表3)³¹⁾。術後心房細動は冠動脈バイパス術で20~30%、弁置換術で30~40%、複合手術で50~60%に発症すると報告されている³²⁾。この術後心房細動は慢性心房細動と異なり在院日数を多少延長させるものの生命予後には影響が少なくと考えられてきた。しかし、術後心房細動を発症すると在院日数だけでなく、脳梗塞発症率、周術期死亡率を悪化させると報告され³³⁾、術後心房細動に対する関心が高まることとなった。術後心房細動は術後2日目に最も多く発症し、一度発症すると40%で再発するという特徴を持つ(図2)³³⁾。また発症によって周術期死亡率だけでなく、長期死亡率も悪化させるため³²⁾、術後心房細動の予防法の確立が急務となっている。

術後心房細動に対して従来は非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬、ジギタリスが使用されてきた。しかし、非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬が術後心房細動の予防に有効であると報告される一方、房室ブロックや心不全の原因になりやすいとされ、現在は安全が確認されるまでCa拮抗薬の予防的投与は慎重にすべきとされている³⁴⁾。ジギタリスは、

表3 心臓手術術後合併症

	(%)
再開胸止血術	2
腎不全	5
脳梗塞	2.5
呼吸不全	6
消化管障害	2
心房細動	30

文献31より改変引用

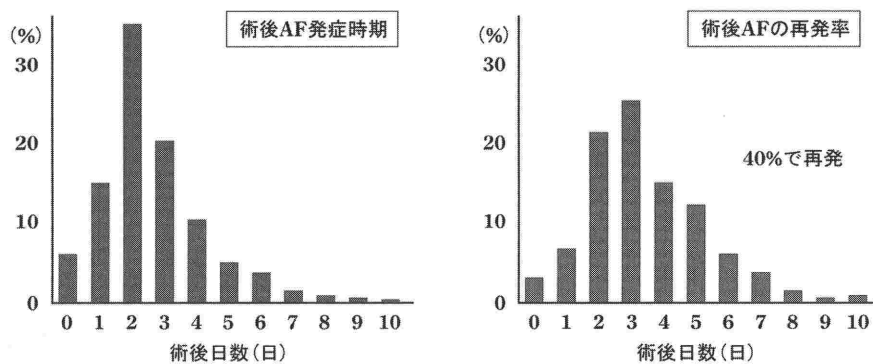


図2 術後心房細動の発症時期, 再発率(文献33より改変引用)

表4 周術期心房細動の予防法

- ・副腎皮質ホルモン
- ・スタチン
- ・マグネシウム
- ・両心房ペーシング
- ・OPCAB
- ・アミオダロン
- ・β遮断薬

心抑制がないため、従来から循環動態が不安定な周術期に使用されてきた。一方、交感神経系の緊張が術後心房細動の要因であることが明らかになり、現在では副交感神経に作用するジギタリスは術後心房細動に対する効果が得られにくいと考えられている³⁴⁾。現在、術後心房細動の予防法として表4に示した治療法が有効であると報告されている^{35~47)}。β遮断薬は刺激伝導系細胞や心筋細胞への直接的な抗不整脈作用を有しており、Vaughan Williams 分類2群の抗不整脈に分類される薬剤である。頻脈性頻脈⁴⁸⁾、上室性不整脈⁴⁹⁾、さらにリドカイン抵抗性の心室細動⁵⁰⁾に対しても有効であると報告されている。

術後心房細動に対してもβ遮断薬の周術期予防的投与が試みられているが、その結果、β遮断薬による術後心房細動の抑制が多くの試験で報告され^{40~44)}、アミオダロン^{45~47)}とともにβ遮断薬は術後心房細動を予防する薬剤としての地位を確立している。現在、β遮断薬はACC/AHA/ESC 心房細動治療ガイドライン⁵¹⁾においてClass Iで推奨(LOE A)、ACC/AHA 冠動脈バイパスガイドライン⁵²⁾においてはClass Iで勧告(LOE B)、ACC/AHA 非心臓手術のための周術期心血管系評価・管理ガイドライン²⁰⁾でもClass Iで推奨(LOE B)された標準的

な術後心房細動予防薬となっている。

心収縮力を抑制するためのβ遮断薬

近年僧帽弁逆流症に対する外科的治療法として従来の僧帽弁置換術よりも心機能維持に有利な僧帽弁形成術(Mitral valve plasty: MVP)が広く行われている。しかしMVP施行後の合併症として4~12%の症例で僧帽弁前尖収縮期前方運動(systolic anterior motion of the mitral valve: SAM)が発症するとされている⁵³⁾。SAMは僧帽弁逆流症、左室流出路狭窄を併発すると重度の循環不全を発症する可能性がある。SAMは小さめの人工弁輪を挿入した症例、左心室の拡大が認められない症例、後尖が長い症例(前尖/後尖<1.5)で発症しやすいとされている^{54~56)}。また、術中に最も発症する頻度が高く、その理由として術中は前負荷の変動が大きいこと、内因性カテコラミンの影響、またはカテコラミンの過量投与によってしばしば心臓の化収縮が存在すること、そして麻酔薬などにより、全身血管抵抗が低下していることが挙げられている⁵³⁾。その一方で遠隔期のSAMの再発率は、MVP後の僧帽弁逆流症の再発率と同程度と報告されているため、術中SAMを制御できれば術後の再発は少ないと考えられる。SAMの診断には経食道心エコーの大

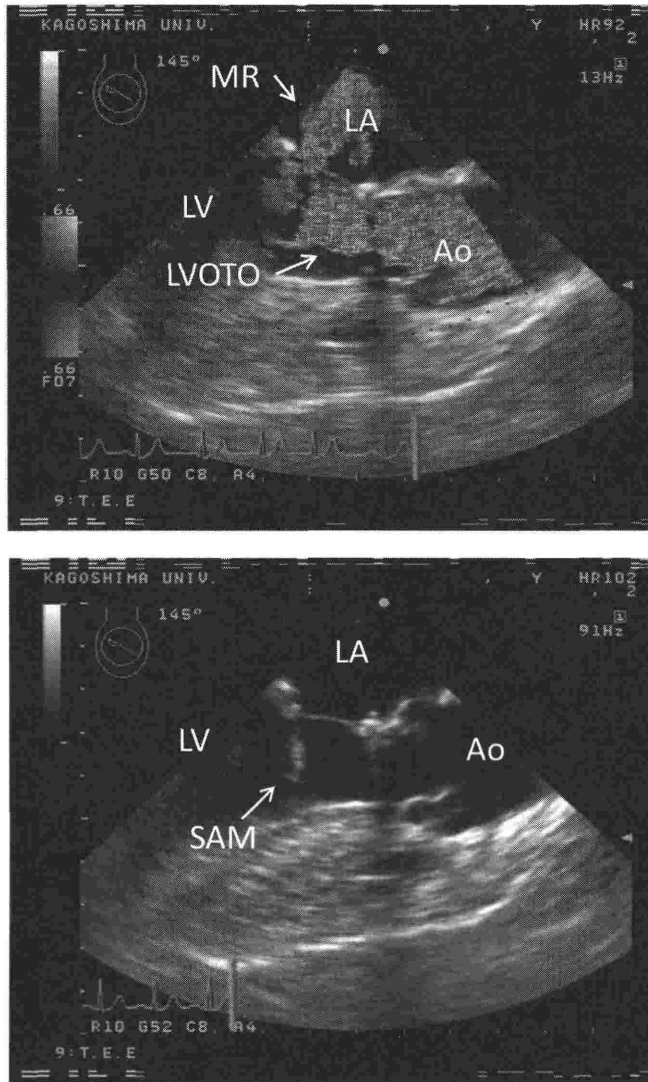


図3 僧帽弁形成術後 SAM の発症(大動脈弁長軸像)
LV; 左心室, LA; 左心房, Ao; 大動脈, SAM; 僧帽弁前尖収縮期前方運動,
MR; 僧帽弁逆流, LVOTO; 左室流出路狭窄(文献57より改変引用)

動脈弁長軸像を使用し、僧帽弁前尖の左室流出路への変位、僧帽弁逆流症、左室流出路狭窄の有無を確認する。治療は輸液、輸血による容量負荷、強心薬を投与している症例では強心薬の減量または中止、血管収縮薬の投与を行う。これらの処置で改善しない症例では β 遮断薬の投与が有効である(図3, 4)⁵⁷⁾。同様の病態である閉塞性肥大型心筋症の周術期管理においても β 遮断薬の投与は有効である⁵⁸⁾。

まとめ

以上、EBMに基づく周術期における β 遮断薬の使用について概説した。循環器内科領域では β 遮断薬の使用は減少傾向にあるものの、周術期領域においては様々な疾患、病態の管理に応用され増加傾向にある。これからも周術期 β 遮断薬使用に関する新しい知見が蓄積していくことが期待される。

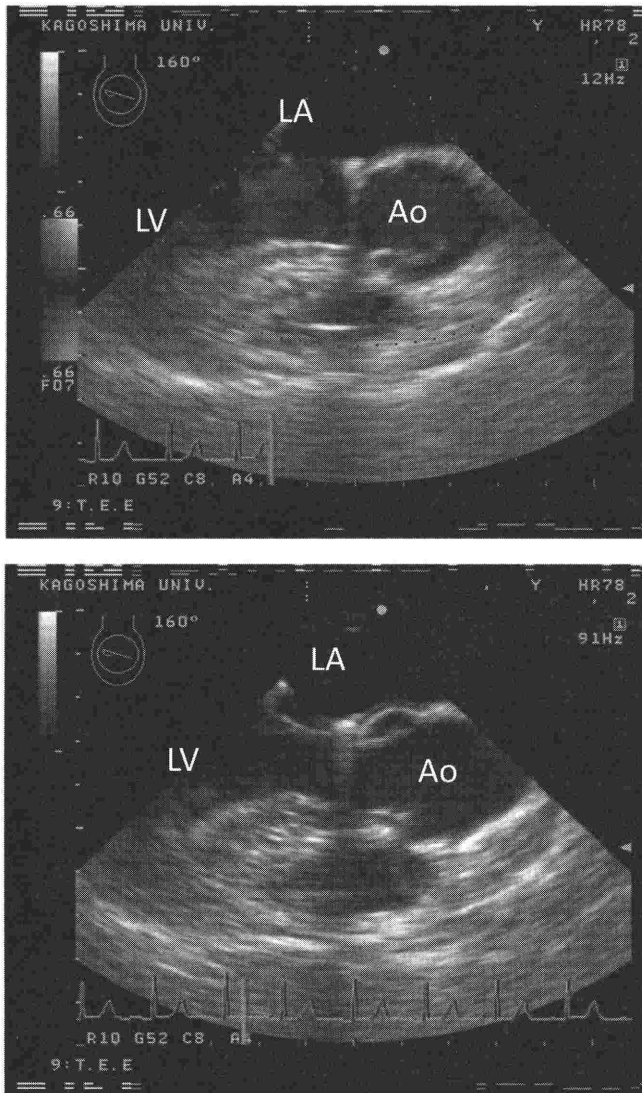


図4 SAMに対する β 遮断薬の効果(大動脈弁長軸像)
 β 遮断薬投与によりSAM, MR, LVOTOは消失した(文献57より改変引用)

文 献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧ガイドライン2009. 東京: 日本高血圧学会; 2009.
- 2) Staessen JA, Wang JG, Thijs L: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet 2001; 358: 1305-15.
- 3) Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH, et al: Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1482-9.
- 4) Bangalore S, Wild D, Parkar S, et al: Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1062-72.
- 5) Zakowski M, Kaufman B, Berguson P, et al: Esmolol use during resection of pheochromocytoma: report of three cases. Anesthesiology 1989; 70: 875-7.
- 6) Nishina K, Mikawa K, Yonemoto Y, et al: The efficacy of bolus administration of landiolol for attenuating tachycardia in pheochromocytoma. Anesth Analg 2004; 98: 876-7.
- 7) Atlee JL, Dhamee MS, Olund TL, et al: The use of esmolol, nicardipine, or their combination to blunt hemodynamic changes after laryngoscopy and tracheal intubation. Anesth Analg 2000; 90: 280-5.
- 8) Ménigaux C, Guignard B, Adam F, et al: Esmolol pre-

- vents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 2002; 89: 857–62.
- 9) Oda Y, Nishikawa K, Hase I, et al: The short-acting beta₁-adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 100: 733–7.
 - 10) Yamazaki A, Kinoshita H, Shimogai M, et al: Landiolol attenuates tachycardia in response to endotracheal intubation without affecting blood pressure. *Can J Anaesth* 2005; 52: 254–7.
 - 11) Zaugg M, Tagliente T, Silverstein JH, et al: Atenolol may not modify anesthetic depth indicators in elderly patients—a second look at the data. *Can J Anaesth* 2003; 50: 638–42.
 - 12) Mangano DT, Hollenberg M, Fegert G, et al: Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery—I: Incidence and severity during the 4 day perioperative period. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 843–50.
 - 13) Breslow MJ, Parker SD, Frank SM, et al: Determinants of catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization. The PIRAT Study Group. *Anesthesiology* 1993; 79: 1202–9.
 - 14) Knight AA, Hollenberg M, London MJ, et al: Perioperative myocardial ischemia: importance of the preoperative ischemic pattern. *Anesthesiology* 1988; 68: 681–8.
 - 15) Landerberg G, Luria MH, Cotev S, et al: Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery. *Lancet* 1993; 341: 715–9.
 - 16) Roy WL, Edelist G, Gilbert B: Myocardial ischemia during non-cardiac surgical procedures in patients with coronary-artery disease. *Anesthesiology* 1979; 51: 393–7.
 - 17) Buffington CW: Hemodynamic determinants of ischemic myocardial dysfunction in the presence of coronary stenosis in dogs. *Anesthesiology* 1985; 63: 651–62.
 - 18) Slogoff S, Keats AS: Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? *Anesthesiology* 1985; 62: 107–14.
 - 19) Beattie WS, Wijeyesundera DN, Karkouti K, et al: Does tight heart rate control improve beta-blocker efficacy? An updated analysis of the noncardiac surgical randomized trials. *Anesth Analg* 2008; 106: 1039–48.
 - 20) Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007; 116: e418–99.
 - 21) Stone JG, Foëx P, Sear JW, et al: Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients: effect of a single small oral dose of a beta-adrenergic blocking agent. *Anesthesiology* 1988; 68: 495–500.
 - 22) Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1713–20.
 - 23) Wallace A, Layug B, Tateo I, et al: Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. McSPI Research Group. *Anesthesiology* 1998; 88: 7–17.
 - 24) 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: 1789–94.
 - 25) Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al: Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery. *Eur Heart J* 2001; 22: 1353–8.
 - 26) Raby KE, Brull SJ, Timimi F, et al: The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 477–82.
 - 27) Auerbach AD, Goldman L: beta-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 1435–44.
 - 28) POISE Study Group: Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing noncardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839–47.
 - 29) Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al: Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 349–61.
 - 30) Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, et al: Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 372: 1962–76.
 - 31) Jin R, Hiratzka LF, Grunkemeier GL, et al: Aborted off-pump coronary artery bypass patients have much worse outcomes than on-pump or successful off-pump patients (Suppl). *Circulation* 2005; 112: I332–7.
 - 32) Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al: Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997; 226: 501–11.
 - 33) Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al: A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004; 291: 1720–9.
 - 34) Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, et al: Mechanisms,

- prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 793-801.
- 35) Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, et al: Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 102: 188-203.
 - 36) Wijeyesundera DN, Beattie WS, Djaiani G, et al: Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: meta-analysis of randomized and observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 872-82.
 - 37) Kourliouros A, De Souza A, Roberts N, et al: Dose-related effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1515-20.
 - 38) Kohno H, Koyanagi T, Kasegawa H, et al: Three-day magnesium administration prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 117-26.
 - 39) Whitlock RP, Chan S, Devereaux PJ, et al: Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29: 2592-600.
 - 40) Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, et al: Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials (Suppl). *Circulation* 1991; 84: III236-44.
 - 41) Ferguson TB Jr, Coombs LP, Peterson ED: Preoperative beta-blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America. *JAMA* 2002; 287: 2221-7.
 - 42) Coleman CI, Perkinson KA, Gillespie EL, et al: Impact of prophylactic postoperative beta-blockade on post-cardiothoracic surgery length of stay and atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 2012-6.
 - 43) Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, et al: Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003611
 - 44) Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC: Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 2846-57.
 - 45) Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al: Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 1997; 337: 1785-91.
 - 46) Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, et al: Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 343-7.
 - 47) Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, et al: Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmias that begin early after revascularization, valve replacement, or repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 3093-100.
 - 48) Atarashi H, Kuruma A, Yashima M, et al: Pharmacokinetics of landiolol hydrochloride, a new ultra-short-acting beta-blocker, in patients with cardiac arrhythmias. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 143-50.
 - 49) Balser JR, Martinez EA, Winters BD, et al: Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 1998; 89: 1052-9.
 - 50) van Dantzig JM, Koster RW, Biervliet JD, et al: Treatment with esmolol of ventricular fibrillation unresponsive to lidocaine and procainamide. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5: 600-3.
 - 51) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-354.
 - 52) Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al: ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110: e340-437.
 - 53) Brown ML, Abel MD, Click RL, et al: Systolic anterior motion after mitral valve repair: is surgical intervention necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 136-43.
 - 54) Jebara VA, Mihaileanu S, Acar C, et al: Left ventricular outflow tract obstruction after mitral valve repair. Results of the sliding leaflet technique. *Circulation* 1993; 88: II30-4.
 - 55) Maslow AD, Regan MM, Haering JM, et al: Echocardiographic predictors of left ventricular outflow tract obstruction and systolic anterior motion of the mitral valve after mitral valve reconstruction for myxomatous valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2096-104.
 - 56) Lee KS, Stewart WJ, Lever HM, et al: Mechanism of outflow tract obstruction causing failed mitral valve repair. Anterior displacement of leaflet coaptation. *Circulation* 1993; 88: II24-9.
 - 57) Omae T, Tsuneyoshi I, Higashi A, et al: A short-acting beta-blocker, landiolol, attenuates systolic anterior motion of the mitral valve after mitral valve annuloplasty. *J Anesth* 2008; 22: 286-9.
 - 58) Fairley CJ, Clarke JT: Use of esmolol in a parturient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br J Anaesth* 1995; 75: 801-4.