



**PRISE EN CHARGE DES AVC  
PERIOPERATOIRES  
ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL  
POST-OPERATOIRE EN SSPI**

---

Dr A.JACQUENS (PARIS)

# **Prise en charge des AVC périopératoires**

## **Accident vasculaire cérébral post-opératoire en SSPI**

A. Jacquens<sup>1</sup>, E. Shotar<sup>2</sup>, C. Gourbeix<sup>1</sup>, L. Fitoussi<sup>1</sup>, S. Latreille<sup>1</sup>, M-H Pari<sup>1</sup>, R. Pasqualotto<sup>1</sup>, F. Clarençon<sup>2</sup>, V. Degos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service d'Anesthésie-réanimation neurochirurgicale, Groupe de recherche clinique Biofast, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Sorbonne université APHP.6,

<sup>2</sup> Service de neuroradiologie interventionnelle, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Sorbonne

### ***Introduction***

La majeure partie des accidents vasculaires cérébraux (AVC) postopératoires survient après les 24 premières heures, cependant, la période péri-opératoire immédiate en Salle de Surveillance post-Interventionnelle (SSPI) est une période à risque de complications vasculaires cérébrales.

Comparés à des patients contrôles non chirurgicaux, les patients opérés et anesthésiés ont plus de risque de présenter un accident vasculaire cérébral <sup>1</sup> pouvant ainsi avoir des conséquences catastrophiques pour ces patients, aussi bien en terme de handicap que de mortalité.

Les AVC post-opératoires sont un sujet d'actualité puisque le nombre croissant de sujets bénéficiant d'une chirurgie est à l'origine d'une augmentation de leur fréquence ; de plus, les progrès en neuroradiologie interventionnelle permettent d'envisager la thrombectomie comme le traitement de choix dans ce contexte à risque hémorragique.

## **1 Epidémiologie**

### **1.1 Incidence**

L'incidence des AVC post-opératoires a été évaluée à environ 1 pour 1000 dans une population excluant la chirurgie cardiaque, carotidienne, vasculaire majeure et la neurochirurgie <sup>2</sup>, et à 6 pour 1000 après chirurgie vasculaire majeure sous diaphragmatique <sup>3</sup>.

Les facteurs de risque de survenue d'un AVC chez les patients de chirurgie non cardiaque, non vasculaire et non neurologique semblent être principalement l'âge avancé, l'insuffisance rénale et les antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT)<sup>4</sup>. La majorité des AVC péri-opératoires après chirurgie non cardiaque sont ischémiques plutôt que hémorragiques.

La distribution des AVC ischémiques postopératoires se fait en deux temps : en effet, 45% des cas ont lieu à J1, principalement dus aux manipulations cardiaques et aortiques, les autres cas surviennent dans les trois jours suivant l'intervention et sont plutôt favorisés par un passage en fibrillation atriale (FA), une souffrance myocardique et une hypercoagulabilité. En effet, plusieurs travaux ont montré une activation du système de la coagulation, et une réduction de la fibrinolyse liées au stress chirurgical, aux dégâts tissulaires, à la douleur et aux pertes sanguines.

## **1.2 Facteurs de risque**

La chirurgie et l'anesthésie sont, par elles-mêmes, des facteurs de risque indépendants de survenue d'un AVC dans les 30 jours suivant le geste chirurgical. Le caractère urgent de la chirurgie augmente également le risque. Un antécédent d'AVC ou d'Accident Ischémique Transitoire (AIT) est actuellement formellement identifié comme facteur de risque. De la même façon, les patients présentant une sténose carotidienne symptomatique sont à risque de développer un AVC péri-opératoire et doivent bénéficier d'un doppler des troncs artériels supra-aortiques en préopératoire et une revascularisation par endartériectomie ou *stenting* doit être discuté. Concernant les patients présentant une sténose carotidienne strictement asymptomatique, son évaluation par doppler doit être réalisée en fonction de la chirurgie prévue. Plusieurs études montrent néanmoins qu'une revascularisation ne semble pas justifiée puisqu'elle expose le patient aux risque cérébro-vasculaires deux fois sans pour autant diminuer le risque d'AVC. Cette stratégie sera évidemment à adapter au degré de sténose. En outre, l'athérome aortique, la dysfonction systolique notamment associée à une fibrillation atriale, l'âge, le sexe féminin, l'insuffisance rénale et l'antécédent d'œdème aigu pulmonaire apparaissent comme des facteurs de risque d'AVC post-opératoire<sup>5</sup>.

Le type de procédure chirurgicale est également impliqué. En effet, les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque ou vasculaire sont plus à risque de développer un accident cérébral ischémique.

## **2 Diagnostic**

### **2.1 Clinique**

Un diagnostic rapide et une communication efficace entre les différents spécialistes impliqués (anesthésiste, neurologue, radiologue et neuroradiologue interventionnel) grâce à une procédure préétablie sont indispensables lors de la survenue d'un AVC pour limiter l'aggravation secondaire et obtenir un meilleur pronostic. Plus le patient est traité rapidement, meilleur est son pronostic.

Malheureusement, plusieurs facteurs, qu'ils soient pharmacologiques, physiologiques ou pathologiques peuvent masquer les symptômes d'AVC durant la période post-anesthésique. On peut alors utiliser plusieurs outils de screening en salle de réveil tels que l'échelle ROSIER (*Recognition of Stroke in the Emergency Room*) qui permettent de donner l'alerte et orienter rapidement le patient vers une prise en charge spécialisée <sup>6</sup>. On réalise un examen neurologique détaillé (comprenant la réalisation du score NIHSS). L'évaluation clinique doit aussi inclure la mesure de la pression artérielle, de la saturation en oxygène, de la température, de la glycémie, et la réalisation d'un électrocardiogramme, d'un ionogramme, d'une NFS, d'un bilan de coagulation et d'un cycle de troponine.

Les diagnostics d'élimination sont un retard de réveil, une crise d'épilepsie partielle, de durée habituellement brève, accompagnée de convulsions (qui ont pu échapper à la surveillance clinique) ou une migraine avec aura, avec installation d'un déficit moteur sur 10 à 20 minutes, suivi d'une céphalée.

### **2.2 Radiologique**

Tous les patients suspects d'AVC doivent bénéficier d'une imagerie cérébrale en extrême urgence, afin tout d'abord de préciser la nature ischémique ou hémorragique de l'AVC. L'imagerie de choix à la phase aigüe est l'IRM, permettant de faire un diagnostic de certitude, de préciser l'extension des lésions (séquence de diffusion) et d'aider à la datation de l'heure de début (séquence Flair) qui est très compliqué en post-opératoire. En l'absence d'accès à l'IRM, un scanner sans injection sera réalisé. Effectivement le TDM élimine un AVC hémorragique, permet de s'assurer de l'absence de ramollissement cérébral mais l'identification des signes précoces d'ischémie est très difficile.

On réalisera dans la mesure du possible une imagerie des vaisseaux intracrâniens (par ARM ou Angioscanner) afin de préciser la perméabilité artérielle permettant de déterminer si

un traitement de revascularisation est nécessaire. Une des limites de l'IRM est sa durée de réalisation, néanmoins elle permet d'identifier les patients pouvant bénéficier d'une thrombolyse et/ou une thrombectomie tardive, en évaluant la pénombre ischémique (*Mismatch* diffusion/perfusion).

### 3 Prise en charge

Une fois le diagnostic d'AVC ischémique établi, il est nécessaire de discuter de la stratégie thérapeutique de façon pluridisciplinaire avec le neurologue, le neuroradiologue interventionnel et le chirurgien. La balance bénéfice-risque des différentes options va en effet dépendre du patient, de la sévérité et de la localisation de l'AVC, et de l'intervention chirurgicale ayant été réalisée.

La thrombolyse par rtPA intraveineux associée à une thrombectomie mécanique est le traitement de choix de l'AVC ischémique par occlusion d'un gros tronc artériel intracrânien. La thrombolyse est cependant contre-indiquée dans de nombreuses situations du fait du risque hémorragique et notamment en contexte post-opératoire en raison du risque hémorragique, ce qui explique principalement que les équipes n'ont pas encore mis en place de protocole dédié. En revanche, l'arrivée récente des dispositifs de thrombectomie mécanique de nouvelles générations, « *stent-rievers* » et cathéters de thrombo-aspiration intracrânienne va radicalement changer la prise en charge et le devenir de ces patients.

La thrombectomie mécanique associée au traitement médical de référence (thrombolyse dans les 4h30 en l'absence de contre-indication, prévention des ACSOS au-delà), a démontré sa supériorité par rapport au traitement médical seul sur cinq essais randomisés contrôlés de très bon niveaux consolidés dans une méta-analyse <sup>7</sup>. Dans le contexte post-chirurgical, la thrombolyse étant généralement contre-indiquée, seule la thrombectomie est habituellement envisageable. Les 6 premiers essais randomisés portant sur la thrombectomie mécanique comprenaient tous un critère d'inclusion temporel, entre 6 et 8h après le début des symptômes en fonction des essais. L'AVC ischémique du réveil présente donc une difficulté quand il s'agit de poser l'indication d'un geste de revascularisation. Un « *mismatch* » entre infarctus constitué en imagerie de diffusion et séquence FLAIR permet généralement de dater avec quasi-certitude l'AVC à moins de 6h et donc de poser l'indication d'une thrombectomie.

Ainsi, en cas de mise en évidence d'AVC ischémique à l'imagerie demandée en urgence, un avis neurovasculaire sera nécessaire. Dans un deuxième temps, une thrombectomie en urgence devra être proposée avec si besoin transfert vers le centre responsable du secteur. Cette nouvelle filière doit être mise en place pour tous les centres chirurgicaux afin de sécuriser les complications neurologiques.

Dans tous les cas, on veillera à la stabilité des différents paramètres physiologiques du patient durant la prise en charge initiale.

L'administration d'aspirine par voie orale est recommandée entre 24 et 48 heures après l'AVC. En revanche, elle n'est pas recommandée dans les 24 heures suivant une fibrinolyse intraveineuse et doit être discutée en fonction de la chirurgie pré-AVC. Il n'est par ailleurs pas recommandé d'instaurer une anticoagulation préventive dans les 24 heures suivant le traitement par rtPA.

Le geste de thrombectomie peut nécessiter une immobilité relative et une analgésie adaptée. Ainsi, en fonction de la localisation de l'AVC, des symptômes cliniques et du terrain, les équipes responsables de l'anesthésie pour la thrombectomie choisiront entre une sédation légère avec par exemple de faibles doses en AIVOC de rémifentanyl et de propofol, ou une anesthésie générale avec mise sous ventilation mécanique. Actuellement aucune étude ne montre le bénéfice d'une anesthésie générale probablement à cause de l'hypotension liée aux agents anesthésiques, facteur indépendant de mauvais pronostic.

## **4 Prévention**

### **4.1 Recommandations périopératoires**

#### *Identification des facteurs de risque*

La prévention des AVC périopératoires commence par l'identification des patients à risque à la fois liés aux patients et à la chirurgie.

## Programmation d'une chirurgie après un AVC

Devant la majoration du risque d'AVC chez les patients avec un antécédent d'AVC, il est suggéré de reporter de 1 à 3 mois après l'AVC une chirurgie programmée, dans le but de prévenir la survenue d'un second événement cérébro-vasculaire. On discutera avec les différents intervenants de la balance entre le risque d'AVC périopératoire et le risque lié au report de la chirurgie. Il semble par ailleurs indispensable d'avoir identifié et traité la cause de l'AVC avant toute chirurgie programmée.

### *Gestion des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires*

Il existe principalement deux situations pour lesquelles la gestion des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires peut favoriser le risque d'AVC péri-opératoire : premièrement la gestion des anticoagulants chez les patients présentant une arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA), et secondairement celle des antiagrégants plaquettaires prescrits en prévention primaire ou secondaire chez les patients cardio- ou cérébro-vasculaires. Il est alors nécessaire, en fonction du type de chirurgie à réaliser de mettre en balance le risque hémorragique et le risque thrombo-embolique.

Dans le cas des patients sous anticoagulants pour une ACFA, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande un relais pré et post-opératoire par héparine chez les patients à haut risque thrombo-embolique, défini par un antécédent d'AVC, d'AIT, ou d'embolie systémique. Dans les autres cas, l'anticoagulation peut être interrompue sans relais préopératoire.

Il n'existe actuellement aucune étude ayant évalué le lien entre antiagrégants plaquettaires et AVC péri-opératoires en chirurgie non-cardiaque et non-carotidienne. En chirurgie cardiaque, plusieurs études ont trouvé un intérêt à l'aspirine pour diminuer l'incidence des AVC péri-opératoires. En contexte non-chirurgical, l'arrêt d'un traitement antiplaquettaire est associé à une augmentation de l'incidence des AVC dans les 60 jours qui suivent. L'étude POISE-2 a elle récemment montré que la prise d'aspirine en péri-opératoire ne diminuait pas la mortalité et l'incidence de l'infarctus du myocarde après chirurgie non-cardiaque, par contre le risque de saignement majeur était augmenté<sup>8</sup>. L'incidence des AVC était un critère secondaire de l'étude, et pour les patients chez qui les antiagrégants étaient instaurés pendant l'étude elle était diminuée, contrairement aux patients qui continuaient un traitement en cours. Ces résultats suggèrent que certains patients à risque pourraient bénéficier de l'introduction préopératoire d'antiagrégants plaquettaires, mais cela est à mettre

en balance avec le risque de saignement et doit être démontré dans une étude dédiée. La Haute Autorité de Santé recommande de ne pas arrêter les traitements antiagrégants plaquettaires sauf pour les interventions de neurochirurgie, amygdalectomie ou chirurgie du glaucome. L'arrêt temporaire des antiplaquettaires expose à un risque accru d'événement vasculaire, et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement <sup>9</sup>.

### *Bêta-bloquant et autres anti-arythmiques*

En 2008, l'étude POISE a montré chez plus de 8000 patients de chirurgie non-cardiaque que ceux recevant du métoprolol avaient un risque significativement augmenté d'AVC et de décès <sup>10</sup>. Par la suite, des études plus petites, souvent rétrospectives n'ont pas retrouvé ce risque augmenté d'AVC avec le bisoprolol ou l'aténolol. On peut donc se demander si les résultats de l'étude POISE sont liés à un effet propre du métoprolol ou aux bradycardies et hypotensions. Si les recommandations actuelles sont de poursuivre en périopératoire les bêta-bloquants chez les patients en prenant déjà, de nouvelles études sont nécessaires pour savoir si ceux prenant du métoprolol sont particulièrement plus à risque d'AVC que ceux prenant d'autres bêta-bloquants. De plus, l'introduction préopératoire d'un bêta-bloquant ne doit se faire qu'avec une titration très prudente.

De la même façon, certains travaux ont montré un bénéfice à débiter un traitement anti-arythmique cinq jours avant la chirurgie pour diminuer le risque de passage en FA per et post-opératoire et donc d'AVC <sup>11</sup> ; on veillera donc au bon équilibre de la volémie et à la correction des troubles hydro-électrolytiques en post-interventionnel.

### *Statines*

Avec leurs effets neuroprotecteurs, anti-inflammatoires et stabilisateurs des plaques d'athérome, les statines sont de plus en plus citées pour diminuer le risque d'événements cérébro-vasculaires péri-opératoires. Elles permettent en effet une diminution de la mortalité péri-opératoire chez des patients opérés de chirurgie vasculaire majeure <sup>12</sup>. Elles pourraient également diminués le risque d'AVC périopératoires en chirurgie cardiaque <sup>13</sup> et en chirurgie carotidienne <sup>14</sup>. Devant l'absence de données sur le rôle des statines en chirurgie générale il est recommandé de les poursuivre chez les patients en prenant déjà. En dehors du contexte

chirurgical l'arrêt des statines est associé à un plus mauvais pronostic neurologique chez les patients présentant un AVC ischémique. En outre, elles pourraient aussi diminuer l'incidence de l'ACFA qui est un facteur de risque important d'AVC péri-opératoire.

#### *Revascularisation d'une sténose carotidienne*

On distingue les sténoses carotidiennes symptomatiques et asymptomatiques.

Concernant les patients présentant des sténoses carotidiennes symptomatiques des 6 mois précédents l'intervention, ils doivent bénéficier d'un geste de revascularisation lorsque la sténose est supérieure à 70 % ; lorsque la sténose a un degré compris entre 50 et 70 %, l'indication de revascularisation doit prendre en compte l'âge, les comorbidités et la sévérité initiale des signes neurologiques ; en cas de sténose inférieure à 50 %, il n'y a pas d'indication. Pour les patients opérés en urgence d'un pontage aorto-coronaire, l'association à un geste de revascularisation carotidienne dans le même temps opératoire peut être associée à une augmentation de la mortalité, ce risque serait diminué en réalisant une angioplastie plutôt qu'une endartériectomie.

Dans le cas de sténoses carotidiennes asymptomatiques, la chirurgie carotidienne est contre-indiquée pour les patients présentant une sténose asymptomatique inférieure à 50 %, au-delà de 50 % la prise en charge est controversée mais une chirurgie peut être proposée si la sténose atteint au moins 60-70 % et si le risque péri-opératoire est faible. En chirurgie générale, le risque d'AVC associé à un *stenting* ou une angioplastie intracrânienne dépasse significativement le risque péri-opératoire d'AVC chez les patients asymptomatiques et chez beaucoup de patients symptomatiques.

## **4.2 Recommandations peropératoires**

### *Technique d'anesthésie*

Plusieurs travaux en chirurgie orthopédique (arthroplastie de hanche ou de genou) ont retrouvé que l'anesthésie locorégionale était associée à une incidence plus faible d'AVC péri-opératoires que l'anesthésie générale ou l'association ALR-AG, avec une mortalité à 30 jours également diminuée. Néanmoins de tels résultats n'ont pas été retrouvés dans d'autres populations chirurgicales.

De nombreuses études expérimentales font état de possibles effets neuroprotecteurs de certains agents de l'anesthésie. La plupart des études cliniques cherchant à étayer ces effets

portent sur des chirurgies où l'ischémie cérébrale est prévue, comme l'endartériectomie carotidienne, la chirurgie des anévrismes cérébraux, ou les procédures nécessitant un arrêt circulatoire. Mais même dans ces situations les données attestant d'un effet neuroprotecteur des agents de l'anesthésie sont limitées voire inexistantes.

D'autres agents de l'anesthésie auraient potentiellement l'effet contraire et augmenteraient le risque d'AVC tels que le protoxyde d'azote. Cependant aucun lien entre protoxyde d'azote et AVC n'a été retrouvé dans des études cliniques.

Concernant les différents monitorages tels que l'électro-encéphalogramme, les potentiels évoqués somesthésiques, ou le NIRS ; la littérature est discordante, et d'autres travaux seront nécessaires pour attester de leur utilité dans le diagnostic en temps réel d'une souffrance cérébrale hypoxo-anoxique.

### *Bêta-bloquants peropératoires*

Les agents pharmacologiques administrés en peropératoire les plus associés au risque d'AVC sont les bêta-bloquants et notamment le métoprolol. Une telle association n'a pas été retrouvée avec l'esmolol ou le labétolol. On préférera l'utilisation d'un bêta-bloquant de courte durée d'action en peropératoire, tel que l'esmolol.

### *Stratégie de ventilation*

Il existe très peu de données sur les interactions entre PaCO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub> peropératoire et l'incidence des AVC, toute conclusion sur une stratégie de ventilation préventive serait donc spéculative.

Cependant, on tachera de respecter une normoventilation.

### *Hémorragie peropératoire et transfusion*

En chirurgie cardiaque, plusieurs études ont démontré que l'hémorragie et l'anémie étaient liées au risque d'AVC péri-opératoire. En outre, une étude récente a montré que chez les patients sous bêta-bloquants, une anémie inférieure à 9 g/dL est associée à un risque plus élevé d'AVC. Il semble donc licite de recommander ce seuil dans ce contexte.

### *Gestion de la glycémie*

L'hyperglycémie a longtemps été reconnue comme ayant un impact négatif sur le pronostic neurologique après AVC ; cependant, un contrôle glycémique strict augmente le risque d'hypoglycémie et ne serait pas bénéfique non plus. On recommande ainsi de surveiller chez les patients à haut risque d'AVC péri-opératoire de monitorer la glycémie et de la traiter lorsqu'elle dépasse 150 mg/dL, avec pour cible 60-180 mg/dL.

### *Gestion de la pression artérielle*

Plusieurs travaux ont montré un lien entre l'hypotension artérielle périopératoire et la survenue d'AVC périopératoire. Il n'existe pourtant que peu de preuves de cette affirmation, dont l'étude est rendue difficile du fait de la diversité des définitions de l'hypotension, et de l'incidence faible des AVC périopératoires.

On notera que beaucoup d'attention a été portée au risque de baisse de la pression de perfusion cérébrale en position dites « transat », d'autant plus que des lésions neurologiques peuvent survenir à des niveaux de pression artérielle mesurée qui seraient considérés comme acceptables par beaucoup. L'hypotension « contrôlée » lors des chirurgies de l'épaule en position transat, encore parfois réclamée par les orthopédistes, doit donc être envisagée avec méfiance surtout chez les patients à risque d'AVC.

## **Conclusion**

L'AVC périopératoire en SSPI a une incidence rare mais des conséquences graves pour les patients et leurs familles. Les avancées thérapeutiques récentes avec la thrombectomie nous offrent la possibilité de traiter efficacement cette complication grave, ce qui impose d'avoir mis en place un protocole de dépistage ainsi qu'une organisation impliquant d'obtenir rapidement une imagerie cérébrale et si besoin un transfert vers un plateau technique de NRI.

Les facteurs de risques et la prévention des AVC post-opératoires sont de mieux en mieux décrits et permettent d'identifier a priori les malades nécessitant une surveillance intensive.

## Références

1. Wong GY, Warner DO, Schroeder DR, Offord KP, Warner MA, Maxson PM, et al. Risk of surgery and anesthesia for ischemic stroke. *Anesthesiology*. 2000;92:425–432.
2. Perioperative Stroke and Associated Mortality after Noncardiac, Nonneurologic Surgery | *Anesthesiology* | ASA Publications [Internet]. [cited 2016 Dec 24]; Available from: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1933494>
3. Sharifpour M, Moore LE, Shanks AM, Didier TJ, Kheterpal S, Mashour GA. Incidence, predictors, and outcomes of perioperative stroke in noncarotid major vascular surgery. *Anesth. Analg.* 2013;116:424–434.
4. Mashour GA, Moore LE, Lele AV, Robicsek SA, Gelb AW. Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after non-cardiac, non-neurologic surgery: consensus statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care\*. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2014;26:273–285.
5. Bateman BT, Schumacher HC, Wang S, Shaefi S, Berman MF. Perioperative acute ischemic stroke in noncardiac and nonvascular surgery: incidence, risk factors, and outcomes. *Anesthesiology*. 2009;110:231–238.
6. Sun Z, Yue Y, Leung CCH, Chan MTV, Gelb AW, Study Group for Perioperative Stroke In China (POSIC). Clinical diagnostic tools for screening of perioperative stroke in general surgery: a systematic review. *Br. J. Anaesth.* 2016;116:328–338.
7. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* 2016;387:1723–1731.
8. Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery | *NEJM* [Internet]. [cited 2018 Aug 22]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1401105>
9. Recommandations-Bon usage des antiplaquettaires-HAS2012 [Internet]. [cited 2018 Aug 23]; Available from: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/194fcef638d42481f19a2cd0f91f4fe1.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/194fcef638d42481f19a2cd0f91f4fe1.pdf)
10. POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 2008;371:1839–1847.
11. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;CD003611.
12. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, Krenning B, Westerhout CM, Schinkel AFL, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation*. 2003;107:1848–1851.

13. Durazzo AES, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leão P, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J. Vasc. Surg.* 2004;39:967–975; discussion 975-976.
14. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Aug 22];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16275430>