



BETABLOKÁTORY V RŮZNÝCH KLINICKÝCH SCÉNÁŘÍCH

Pudil Radek

1.interní KA klinika LFUK a FN Hradec Králové



Hlavní oblasti užití betablokátorů v praxi (praktického lékaře/internisty/kardiologa)

srdeční selhání

- prevence SCD
- potlačení arytmií u tachykardií indukované CMP
- zvýšení efektivity resynchronizační terapie

ischemická choroba srdeční

- se sníženou vs. normální LVEF
- antianginózní potenciál

kardiomyopatie

- dilatační
- hypertrofická
- ARVD

arteriální hypertenze

„rate control“ terapie u fibrilace síní



Hlavní oblasti užití betablokátorů v praxi (praktického lékaře/internisty/kardiologa)

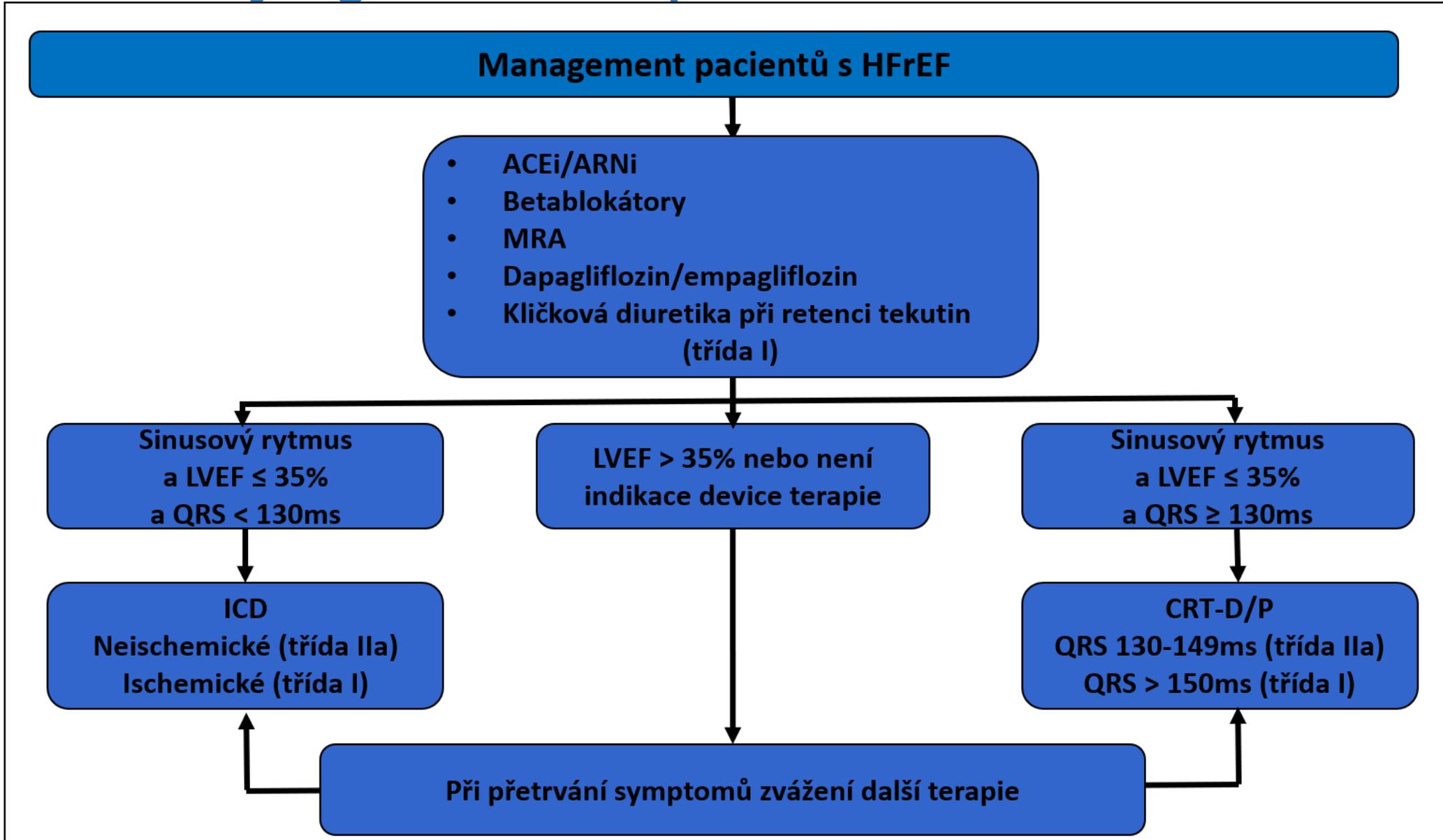
Za posledních 40 let se léčba betablokátoru u pacientů se srdečním selháním změnila od nejvíce nebezpečné po nejvíce efektivní terapii

Guillaume Jondeau and Olivier Milleron

Jondeau G, Milleron O. Beta-Blockers in Acute Heart Failure. JACC: Heart Failure Aug 2015, 3 (8) 654-656



Současný algoritmus terapie HFrEF



McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.

Optimální farmakoterapie srdečního selhání

- základ terapie HFrEF:
 - modulace systému renin-angiotenzin-aldosteron:
 - ACEi/ARNi + MRA
 - blokáda sympatického nervového systému:
 - betablokátory
 - SGLT2i (↓ morbi/mortality):
 - empagliflozin/dapagliflozin
 - ovlivnění solubilní guanylátcyklázy:
 - vericiquat

Tato medikace snižuje mortalitu, zlepšuje symptomy a snižuje počet hospitalizací pro srdeční selhání

Betablokáda u srdečního selhání

Benefity medikace BB u srdečního selhání

- ovlivnění pozitivní remodelace levé komory, ↓ rizika hospitalizací, zlepšení přežití

Protektivní mechanisms:

- inhibice toxického vlivu katecholaminů
- beta1-AR up-regulace (s výjimkou carvedilolu)
- inhibice vazokonstrikce, hypertrofie stěny a apoptotických procesů
- zlepšení subendokardiální koronární perfúze (důsledek prodloužení diastoly)
- obnova reflexní kontroly srdce a cirkulace
- zlepšení mechaniky kontrakce myokardu (snížením TF a spotřeby O₂)

Floras J. JACC 2009, 54 (5).DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.061



Studie s BB u chronického srdečního selhání

Beta-Blocker	Trial(s)	Year	n	Benefit
Bisoprolol	CIBIS (111)	1994	641	All-cause mortality did not reach statistical significance: 67 patients died on placebo, 53 on bisoprolol (HR: 0.80; 95% CI: 0.56 to 1.15; $p = 0.22$). Bisoprolol reduced HF hospitalization ($p < 0.01$) and improved the functional status
	CIBIS II (112)	1999	2,647	All-cause mortality was 34% lower with bisoprolol than on placebo (11.8% vs. 17.3%; HR: 0.66; 95% CI: 0.54 to 0.81; $p < 0.0001$)
	CIBIS III (113)	2005	1,010	This study demonstrated that it may be as safe and efficacious to initiate treatment for CHF with bisoprolol as with enalapril
Nebivolol*	SENIORS (114)	2005	2,128	All-cause mortality or cardiovascular hospital admission occurred in 332 patients (31.1%) on nebivolol compared with 375 (35.3%) on placebo (HR: 0.86; 95% CI: 0.74 to 0.99; $p = 0.039$)

Studie s BB u chronického srdečního selhání

Beta-Blocker	Trial(s)	Year	n	Benefit
Metoprolol	MDC (104)	1993	383	All-cause mortality or morbidity was 34% lower in the metoprolol than in the placebo group (HR: 0.66; 95% CI: 0.62 to 1.06; p = 0.058). The change in LVEF from baseline to 12 months was significantly greater with metoprolol than with placebo (0.13 vs. 0.06; p < 0.0001)
Metoprolol CR/XL	MERIT-HF (105)	1999	3,991	All-cause mortality was 34% lower in the metoprolol CR/XL group than in the placebo group (7.2% vs. 11.0%; HR: 0.66; 95% CI: 0.53 to 0.81; p = 0.00009)
Carvedilol	U.S. Carvedilol HF Study Group (106)	1996	1,094	All-cause mortality was 65% lower in the carvedilol than in the placebo group (3.2 vs. 7.8%; HR: 0.65; 95% CI: 0.39 to 0.80; p < 0.001)
	Australia/New Zealand HF Research Collaborative Group (107)	1997	415	All-cause mortality or morbidity was 26% lower in the carvedilol than in the placebo group (104 vs. 131; HR: 0.74; 95% CI: 0.57 to 0.95)
	CAPRICORN (108)	2001	1,959	All-cause mortality was lower in the carvedilol than in the placebo group (12% vs. 15%; HR: 0.77; 95% CI: 0.60 to 0.98; p = 0.03)
	COPERNICUS (109)	2001	2,289	Carvedilol reduced the combined risk of death or hospitalization for a cardiovascular reason by 27% (p = 0.00002) and the combined risk of death or HF hospitalization by 31% (p = 0.000004)
	COMET (110)	2003	3,029	All-cause mortality was lower in the carvedilol than in the metoprolol group (34% vs. 40%; HR: 0.83; 95% CI: 0.74 to 0.93; p = 0.0017)

Betablokátory u pacientů se srdečním selháním

Indikace:

- potenciálně všichni pacienti se stabilním srdečním selháním (LVEF < 40%, NYHA II-III)
- terapie 1. linie (společně s ACEi a MRA) se zahájením terapie co nejdříve po iniciální stabilizaci
- pacienti s těžkým selháním (NYHA IV) mají benefit z terapie BB, léčba by měla probíhat pod dohledem zkušeného lékaře

Kontraindikace:

- AV blokáda 2. nebo 3. stupně (při absenci PM)
- kritická končetinová ischemie
- astma je relativní KI: zejména při použití selektivní BB (vhodné současné sledování pneumologem)
- COPD není kontraindikace
- známá alergická reakce/nežádoucí účinek

Betablokátory u pacientů se srdečním selháním

Strategie léčby:

- zahájení nízkou dávkou za stabilních podmínek
- zdvojnásobení dávky nejdříve po 2 týdnech
- pokud nelze dosáhnout cílové dávky – alespoň nějaký BB je lepší než žádný
- sledování TF, TK a klinického stavu (retence tekutin, vzestupu váhy)

	Počáteční dávka	Cílová dávka
Betablokátory		
Bisoprolol	1x1,25mg	1x10mg
Carvedilol	2x3,125mg	2x25mg
Metoprolol sukcinát (CR/XL)	1x12,5-25mg	1x200mg
Nebivolol	1x1,25mg	1x10mg

Ponikovski P, Voors A, Anker S et al. Eur Heart J 2016; 37: 2129–2200, Cor et Vasa 2016; 58: e530–e568

Betablokátory u pacientů se srdečním selháním

Praktické otázky managementu terapie:

- **únava:**
 - ↓betablokátor na ½, kontrola á 14 dnů
- **známky srdečního selhávání:**
 - při kongesci: ↑ dávku diuretika, event. ↓betablokátor na 1/2
- **bradykardie** – vždy kontrola ostatní bradykardizující medikace:
 - asymptomatická (50/min.) - ↓betablokátor na ½
 - symptomatická - přerušit medikaci betablokátozem (stimulace)
- **pokles krevního tlaku:**
 - asymptomatický – pokračovat v léčbě, kontrola v čase
 - symptomatický – redukovat či vysadit ostatní hypotenzíva, redukovat dávku diuretika, snížit/ukončit medikaci bb

β-blokáda u CHSS: fibrilace síní

TABLE 1 Main Studies Assessing the Effect of BB Therapy on Mortality in HFrEF Patients

First Author, Year (Ref. #)	Study Type	No. of Patients	AF	Beta-Blocker Effect in SR	Beta-Blocker Effect in AF	Interaction p Value
Rienstra et al., 2013 (9)	Meta-analysis	8,680	1,677 (19)	0.63 (0.54-0.73)	0.86 (0.66-1.13)	0.048
Kotecha et al., 2014 (3)	Meta-analysis	18,254	3,066 (17)	0.73 (0.67-0.80)	0.97 (0.83-1.14)	0.002
Li et al., 2015 (10)	HF registry	18,858	7,392 (39)	0.77 (0.63-0.94)	0.71 (0.61-0.84)	0.637
Nielsen et al., 2016 (12)	AF registry, PS matching	39,741	39,741 (100)	–	0.75 (0.71-0.79)	–
Cadrin-Tourigny et al., 2017 (11)	RCT subanalysis, PS matching	1,376	1,376 (100)	–	0.72 (0.55-0.95)	–

Gerasimos Filippatos, Dimitrios Farmakis. How to Use Beta-Blockers in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Atrial Fibrillation, Journal of the American College of Cardiology. 2017, 69 (27): 2897-2900.

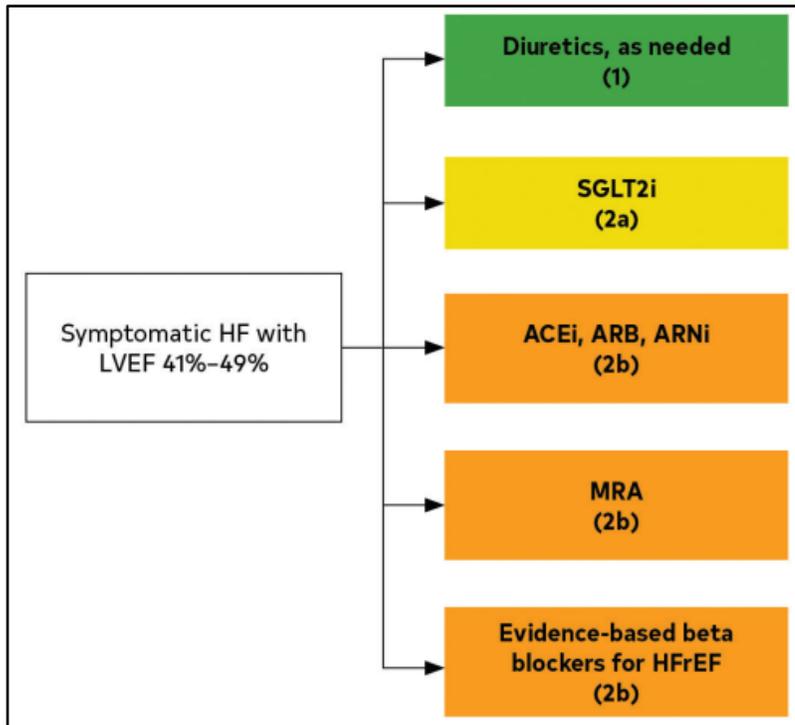
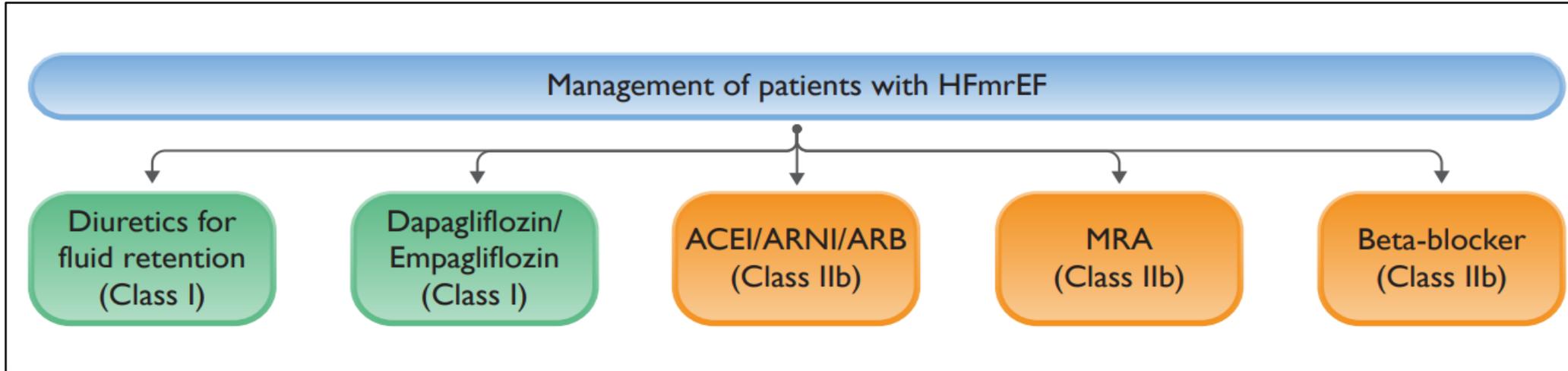
ESC doporučení 2021:

- ačkoliv studie zahrnující pacienty s HF a FiS nepřinesly jednoznačně pozitivní data o snížení mortality či hospitalizací, doporučuje se pokračovat v zavedené terapii betablokátory

ESC guidelines 2021, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

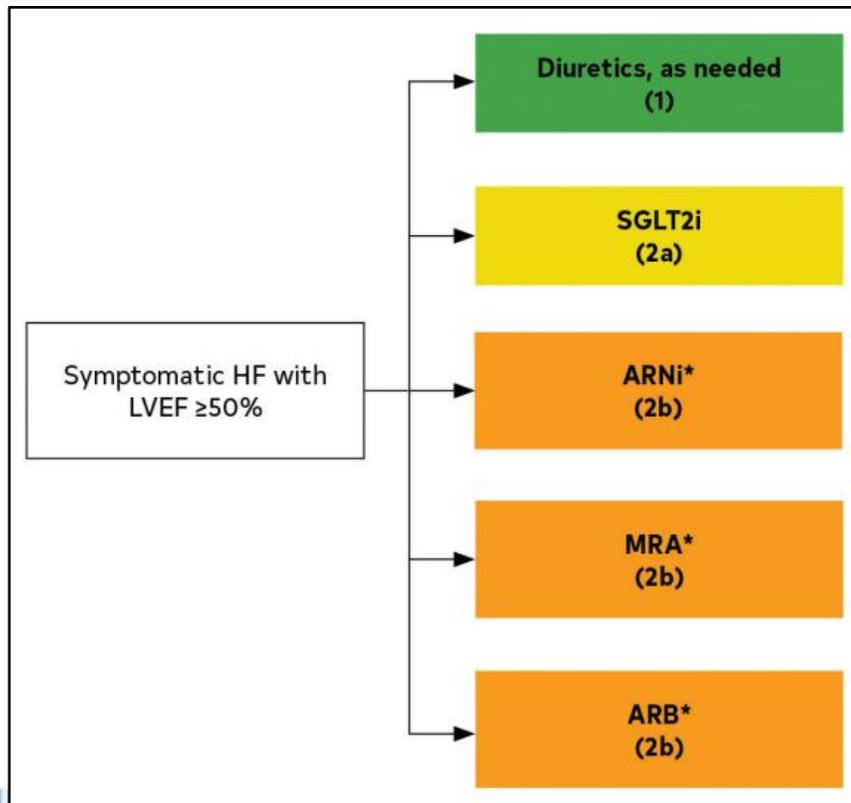
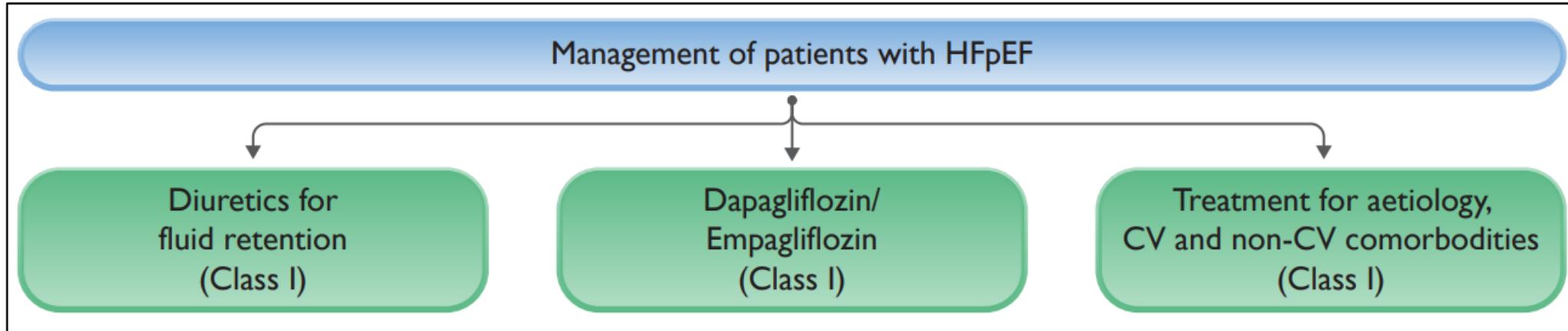


β-blokáda u pacientů s HFmrEF



ESC guidelines
2021, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
European Heart Journal (2023) 44, 3627–3639
AHA/ACC/HFSA guidelines 2022. Circulation.
2022;145:e895–e1032

β-blokáda u pacientů s HFpEF



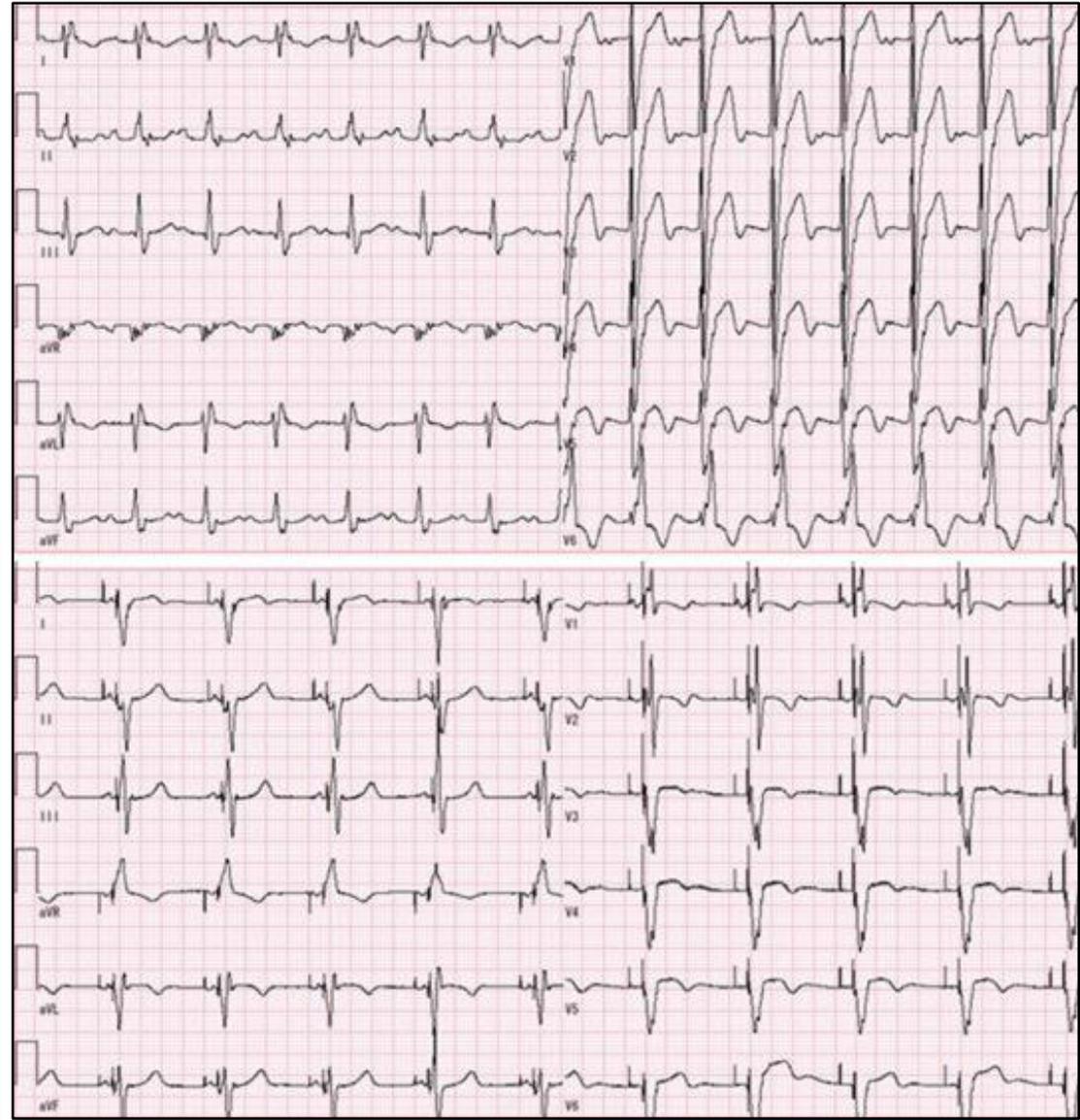
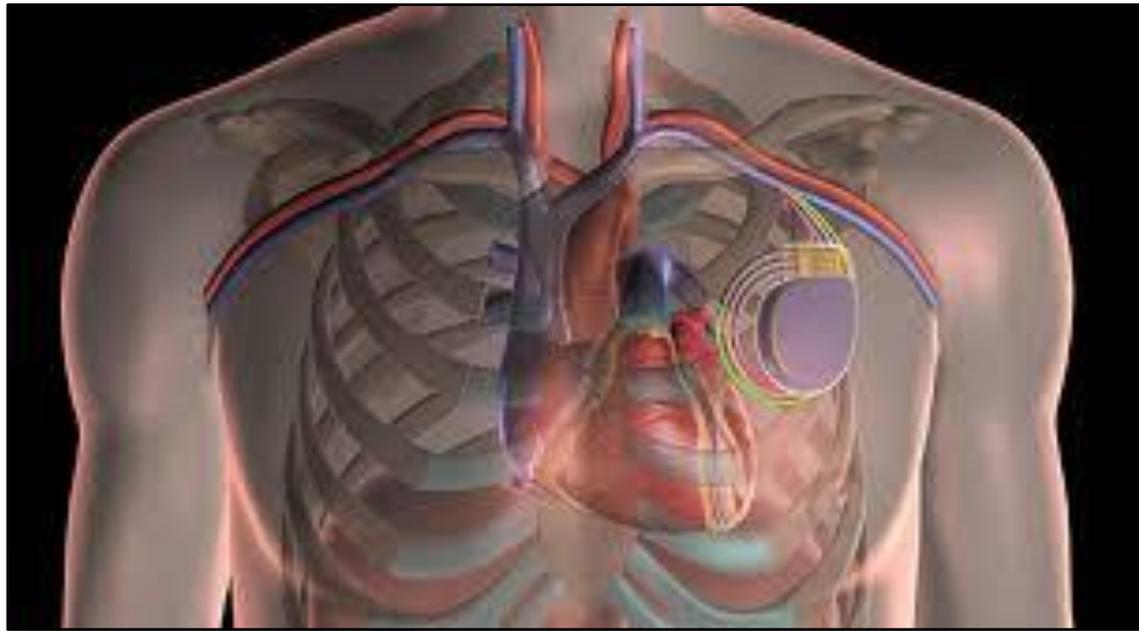
ESC guidelines
2021, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
European Heart Journal (2023) 44, 3627–3639
AHA/ACC/HFSA guidelines 2022. Circulation. 2022;145:e895–e1032



Další indikace β -blokátorů v terapii srdečního selhání

Zvýšení efektivity resynchronizační terapie

- požadavek $\geq 95\%$ stimulované akce
 - detekce: výpis z přístroje/ekg Holter
 - terapie: \uparrow dávky β -blokátorů, RFA fokusů či RFA A-V junkce u pacientů s tachyFiS



Další indikace β -blokátorů v terapii srdečního selhání

Prevence/léčba tachykardií indukované kardiomyopatie

	Tachycardia	Frequent PVCs	Atrial Fibrillation
Triggers	Increased HR	<ul style="list-style-type: none"> • LV dyssynchrony • AV dissociation • HR irregularity • Intermittent tachycardia • Sympathetic dysregulation • Post-extrasystolic potentiation 	<ul style="list-style-type: none"> • HR irregularity • Sympathetic dysregulation • Loss of atrial contraction
Mediators	<ul style="list-style-type: none"> • Ca^{2+} overload • Ca^{2+} mishandling 	<ul style="list-style-type: none"> • Ca^{2+} overload • Ca^{2+} mishandling ??? 	<ul style="list-style-type: none"> • Ca^{2+} mishandling ???
Effect	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis • Myocyte and electrical remodeling • Contractile dysfunction • Neurohormonal activation 	<ul style="list-style-type: none"> • Myocyte and electrical remodeling • Contractile dysfunction ? Fibrosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Contractile dysfunction ???
Arrhythmia Suppression			
Recovery	<ul style="list-style-type: none"> • Normalized LVEF • Ventricular dilatation • Diastolic dysfunction • Reactive hypertrophy • Persistent fibrosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Normalized LVEF and dimensions 	<ul style="list-style-type: none"> • Normalized LVEF ???

- obraz neischemické dilatační KMP (UZ/CMR)
- frekventní VES
- tachyFiS
- ostatní tachykardie

Diagnostika:

- ekg Holter
- potvrzení poklesu LVEF
- event. sKG

Terapie:

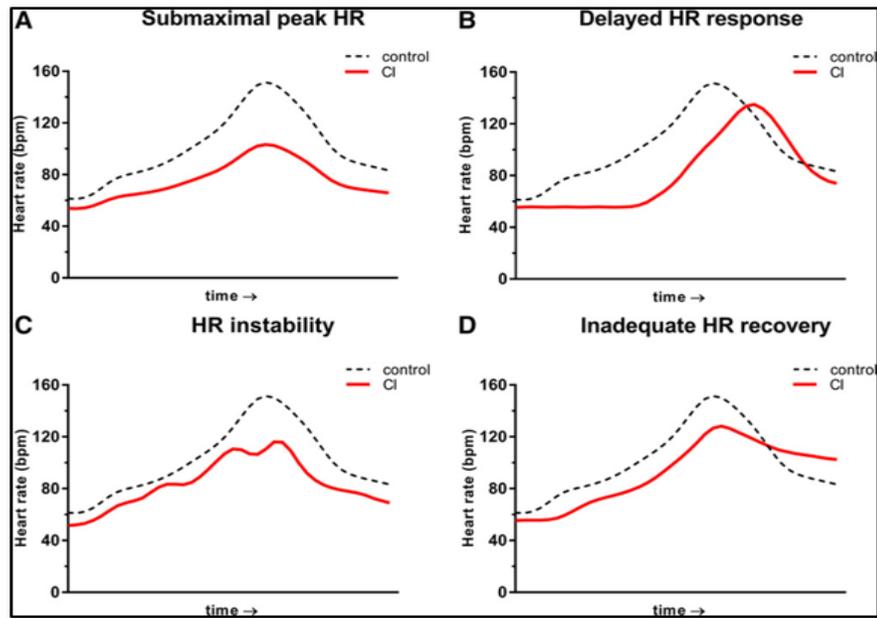
- RFA (VES, FiS)
- antiarytmika (β -blokátory, amiodaron, ...)

Chronotropní inkompetence (CI)

Definice

- neschopnost adekvátně zvýšit srdeční frekvenci během zátěže tak, aby odpovídala srdečnímu výdeji a metabolickým požadavkům
- < 85% max predikované TF, <80% HRR či chronotropní index pod 80% při submaximální zátěži

Typy CI



Projevy

- pokles výkonnosti

Diagnostika

- odpověď TF na maximální fyzickou zátěž (ergometrie)
- Stimulátory

Význam:

- HFrEF: 60-80% pacientů, avšak převažuje benefit ze snížení TF na mortalitu
- HFpEF: významně negativně ovlivňuje funkční stav

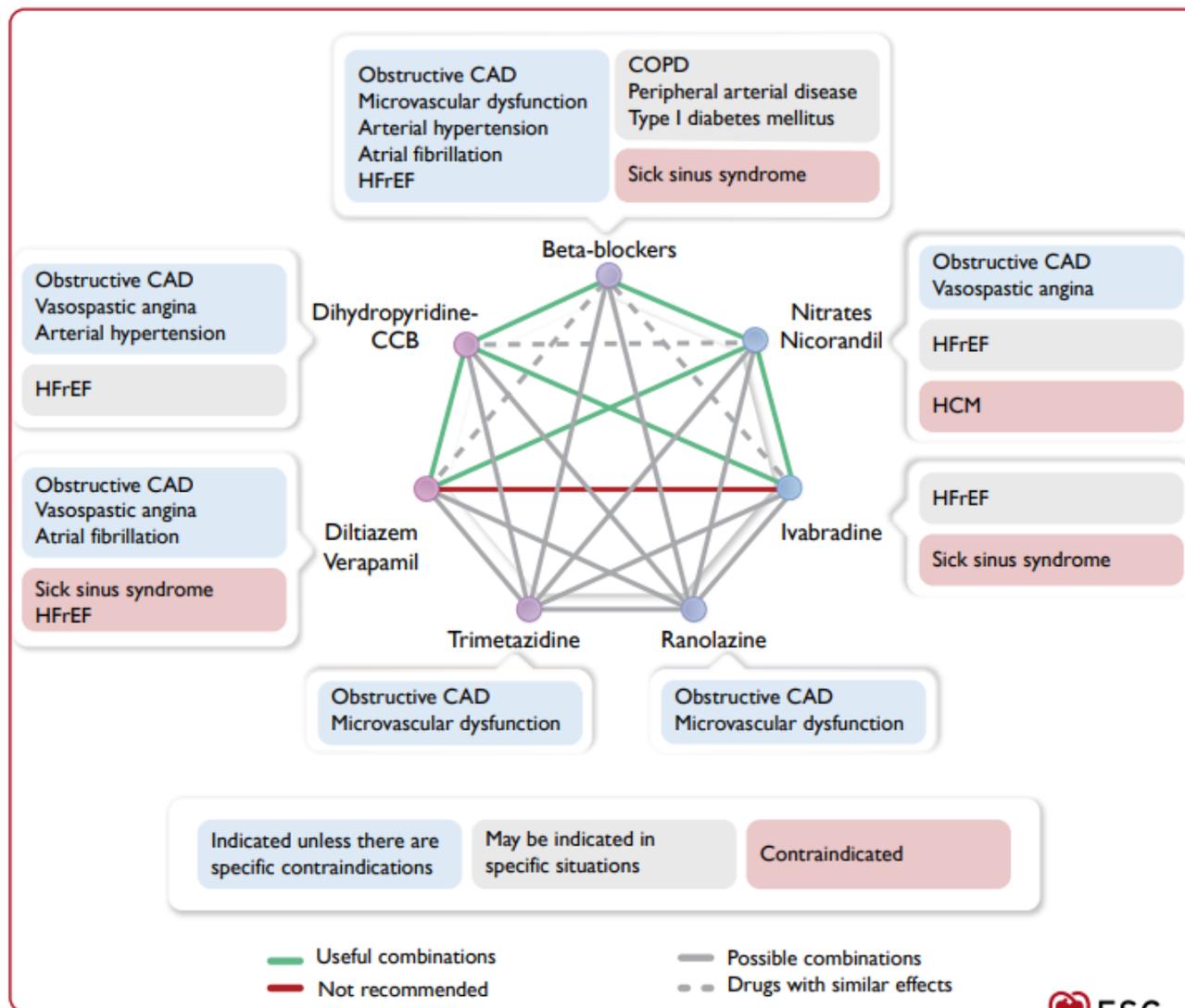
Th: rate-adaptivní pacing, fyzický trénink

Circulation: Heart Failure. 2018;11:e004969.

Role betablokátorů v terapii ischemické choroby srdeční



β-blokátory v terapii chronické ischemické choroby srdeční



ESC guidelines 2024

- patří mezi základní antianginózní léky
- cílem je redukce anginózních symptomů a zlepšení prognózy pacientů
- dosažení TF 50-60/min.
- LVEF < 40% nejsilnější data

European Heart Journal (2024) 45, 3415–3537

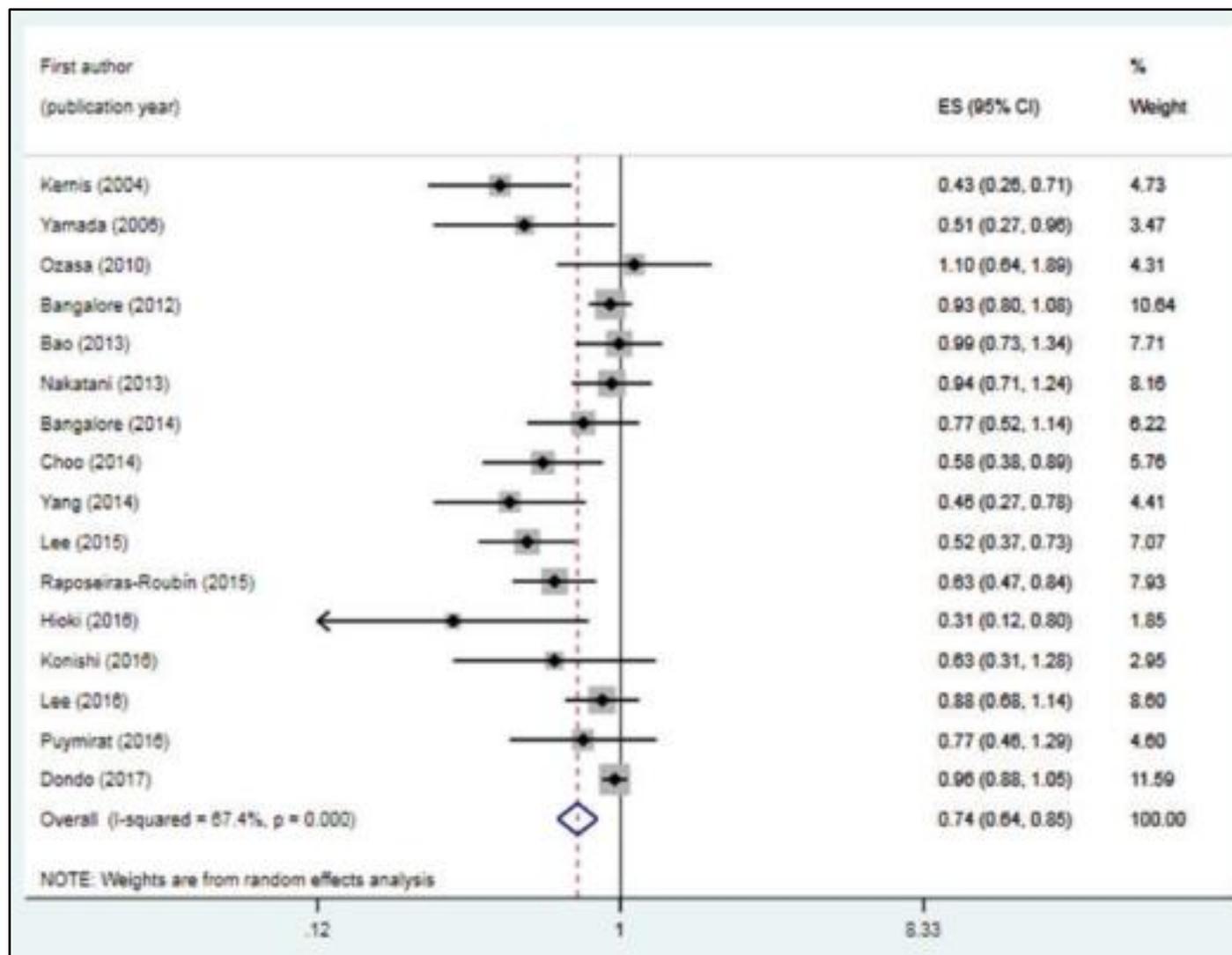
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>



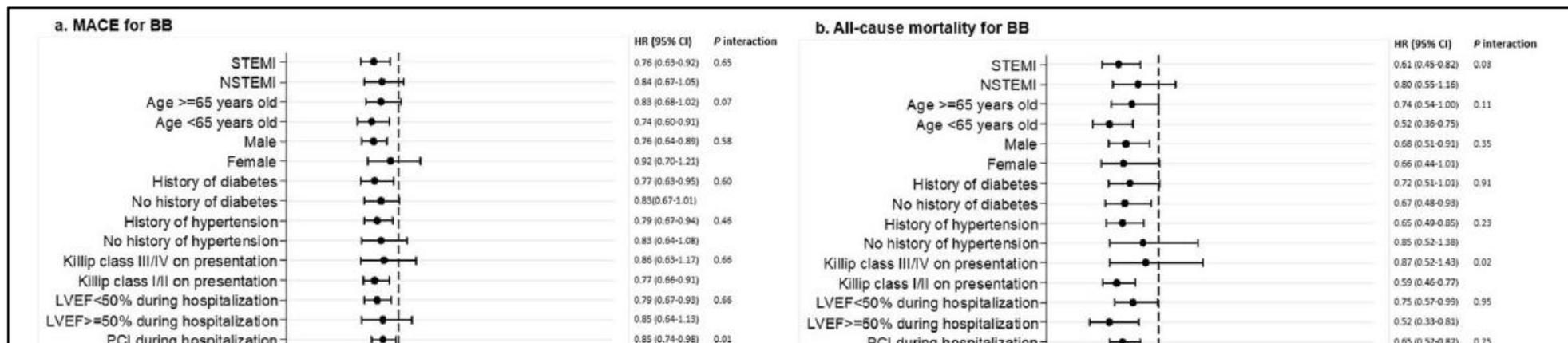
Betablokátory u AKS v éře dPCI

Metaanalýza 16 studií

- 10 studií dPCI, 6 studií dPCI + TL
- 189 385 pac.
- limitace: bez rozlišení LVEF
- **benefit dlouhodobé medikace BB**



Betablokátoři u AKS v éře dPCI podle LVEF



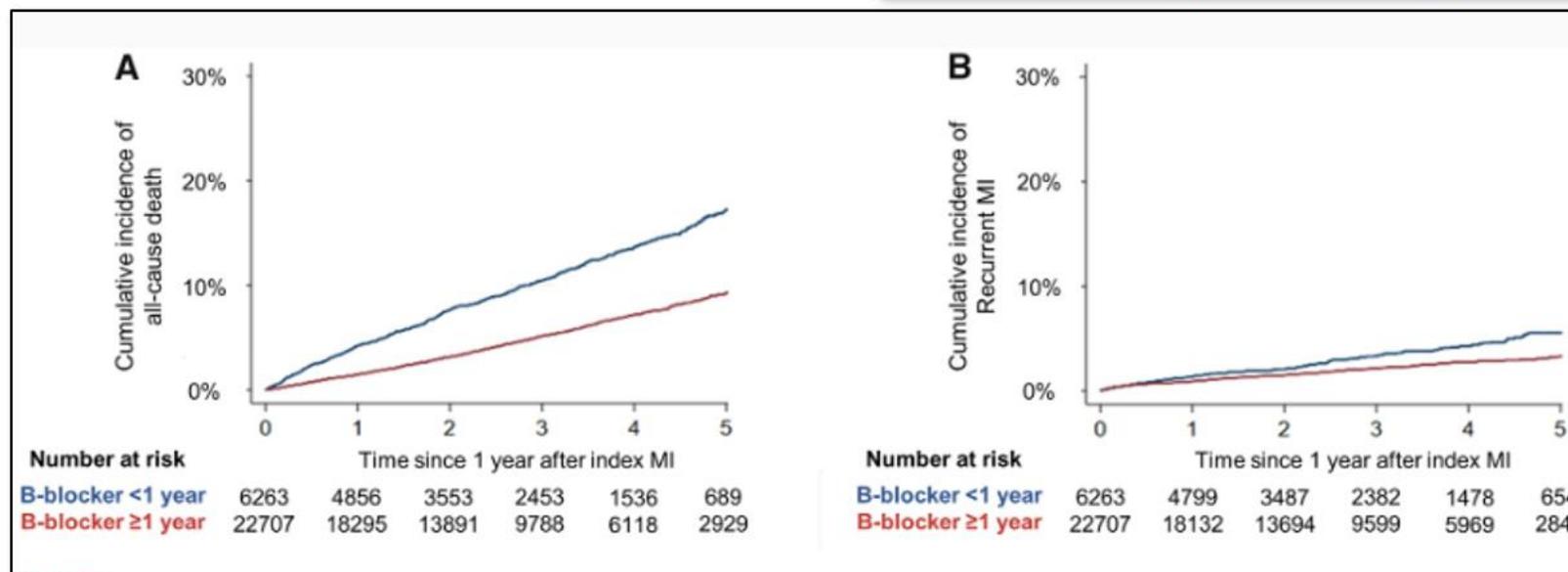
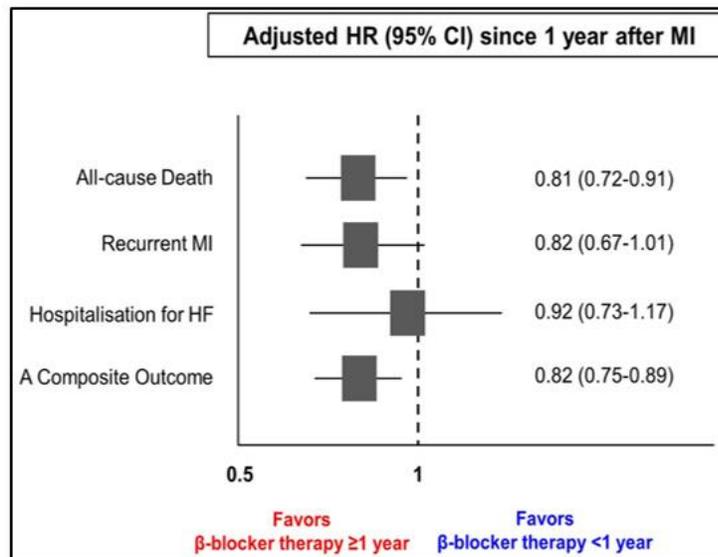
Terapie betablokátoři u ACS má jednoznačný benefit pro celkovou mortalitu bez ohledu na LVEF (HR 0,69, 95% CI 0,55–0,88)



Betablokátory u AKS s LVEF \geq 40%

CAPITAL-RCT

- 28 970 pacientů s AKS léčených PCI
- benefit na 1 roční mortalitu pro β -blokádu u AKS



Betablokátorý u AKS s LVEF \geq 40%

REDUCE-SWEDEHEART

- 5 050 AKS pac. + LVEF \geq 50%

Limitace:

- open label
- crossover 14%
- safety end-pointy



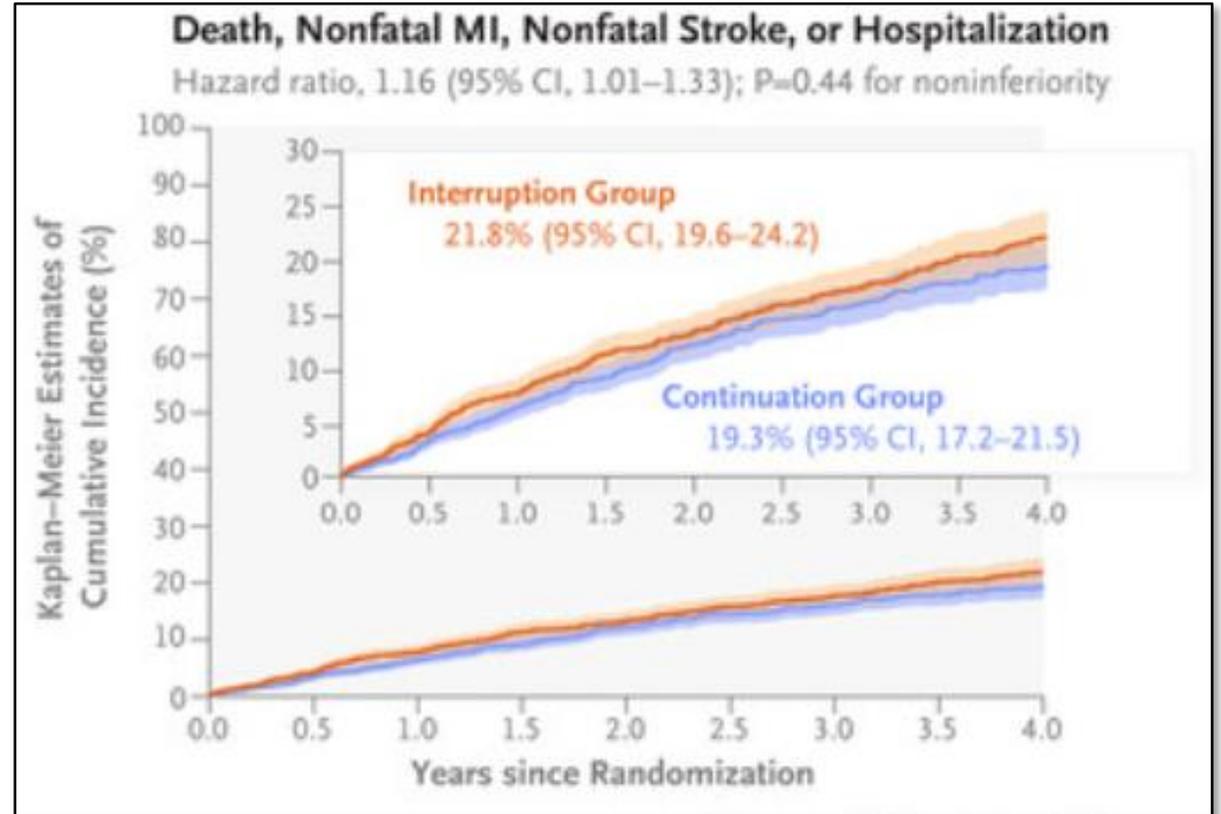
Betablokátory u AKS s LVEF $\geq 40\%$

Studie ABYSS

- 3800 pacientů s LVEF nad 40%
- pokračování/ukončení terapie bb po 6 měsících

Benefit z pokračování terapie bb.

N Engl J Med 2024;391:1277-1286



ESC guidelines:

β -blokátory u pacientů s AKS:

- u všech pacientů s LVEF $\leq 40\%$ bez ohledu na příznaky srdečního selhání (IA)
- zvážit u všech pacientů s AKS bez ohledu na LVEF (IIaB)

Role betablokátorů v terapii hypertrofické kardiomyopatie



2024 Doporučení ESC pro management zvýšeného TK a arteriální hypertenze



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2024) **00**, 1–107

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>

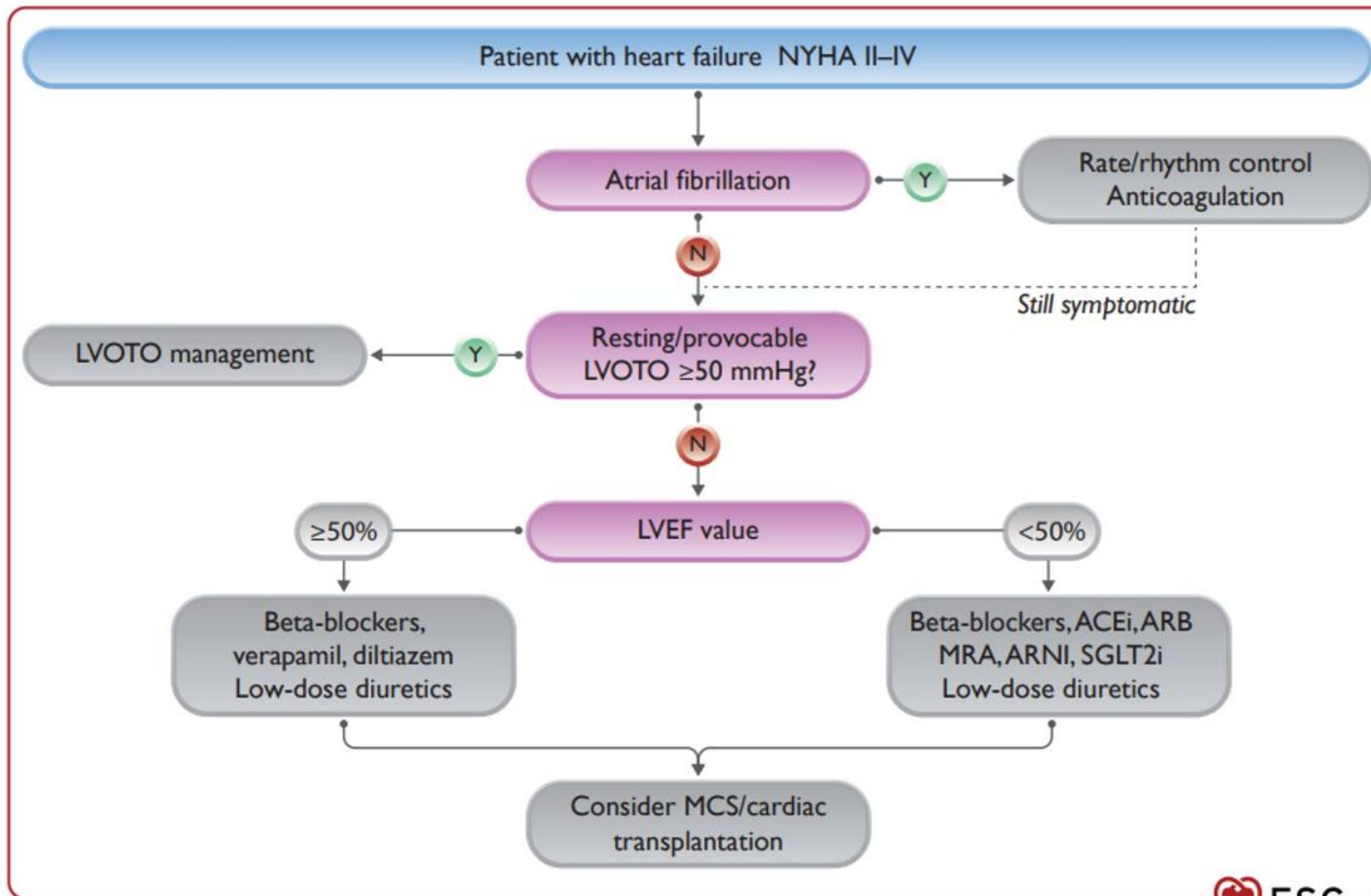
ESC GUIDELINES

2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension

Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO)



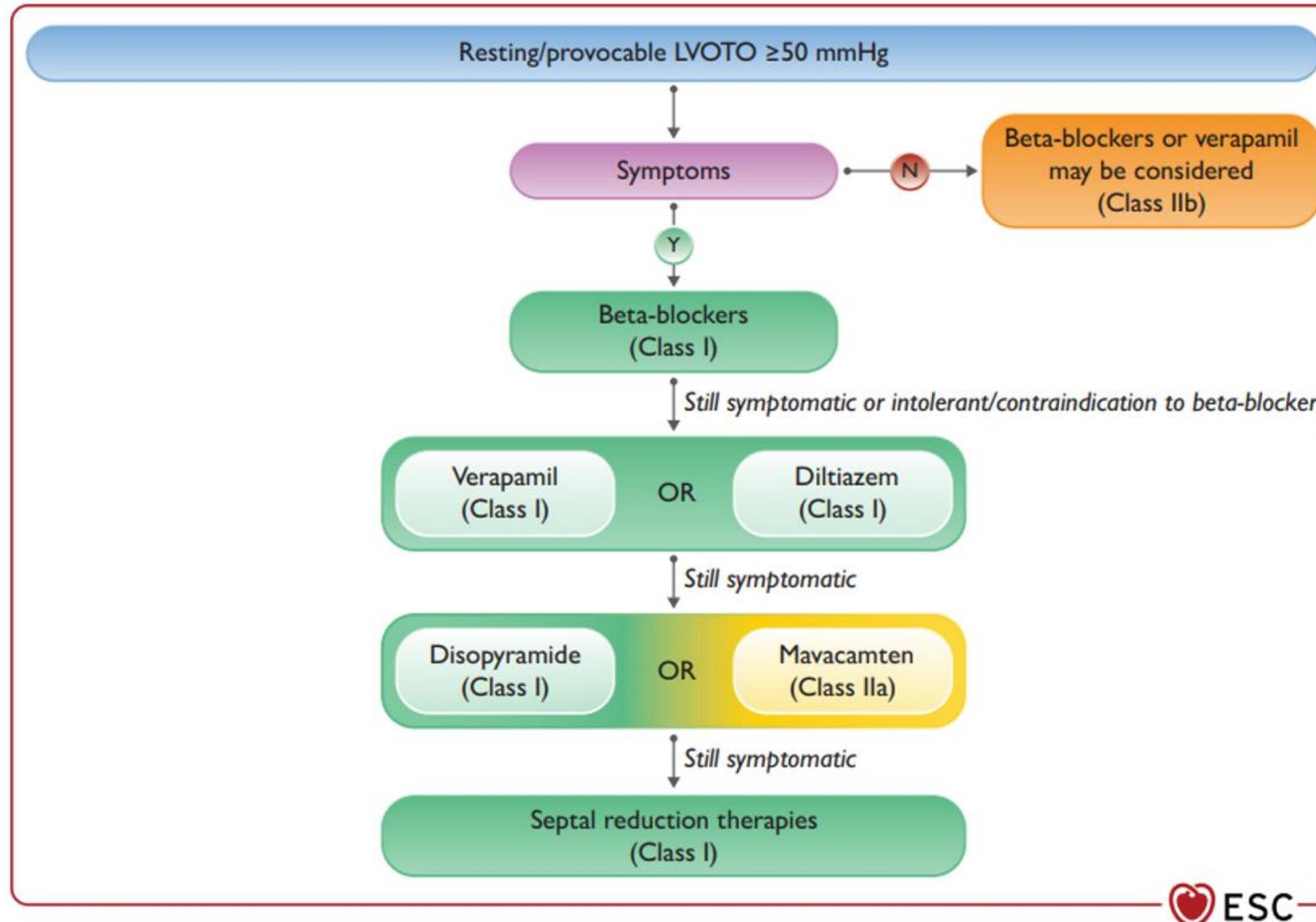
Terapie srdečního selhání u HCM



European Heart Journal (2023) 44, 3503–3626



Terapie obstrukce LVOT u HCM



Bisoprolol v terapii obstrukce LVOT u HCM

BASIC Study

Bisoprolol for treatment of symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy

Background
Non-vasodilating beta-blockers are the most effective agents for the management of left ventricular outflow tract obstruction (LVOTO) in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Both the European Society of Cardiology (ESC) and the American Heart Association – American College of Cardiology (AHA-ACC) guidelines recommend beta-blockers as first-line therapy to improve symptoms in patients with resting or provoked LVOTO. However, there is no specific recommendation on which beta-blocker is preferred due to the lack of large studies comparing individual beta-blockers.

Aims
The aim of the present study was to evaluate the role of bisoprolol to control symptoms and LVOTO in a consecutive cohort of adults with HCM referred to a tertiary cardiomyopathy clinic

Study population
Patients with HCM evaluated between December 2001 and December 2020
• Aged ≥ 16 years old
• LVOT gradient ≥ 50 mmHg
• NYHA Class II-III

Exclusion criteria
Patients with specific causes of HCM (i.e., genetic syndrome, metabolic, mitochondrial, and neuromuscular disorders).

Study protocol
92 patients
↓
Baseline evaluation:
clinical history, physical examination, ECG, echocardiography, CMR and/or genetic testing
↓
Bisoprolol: starting dose 1.25 mg daily
The initial dose was increased every two weeks to achieve the target reduction in LVOT gradient less than 30mmHg or the maximum tolerated dose.

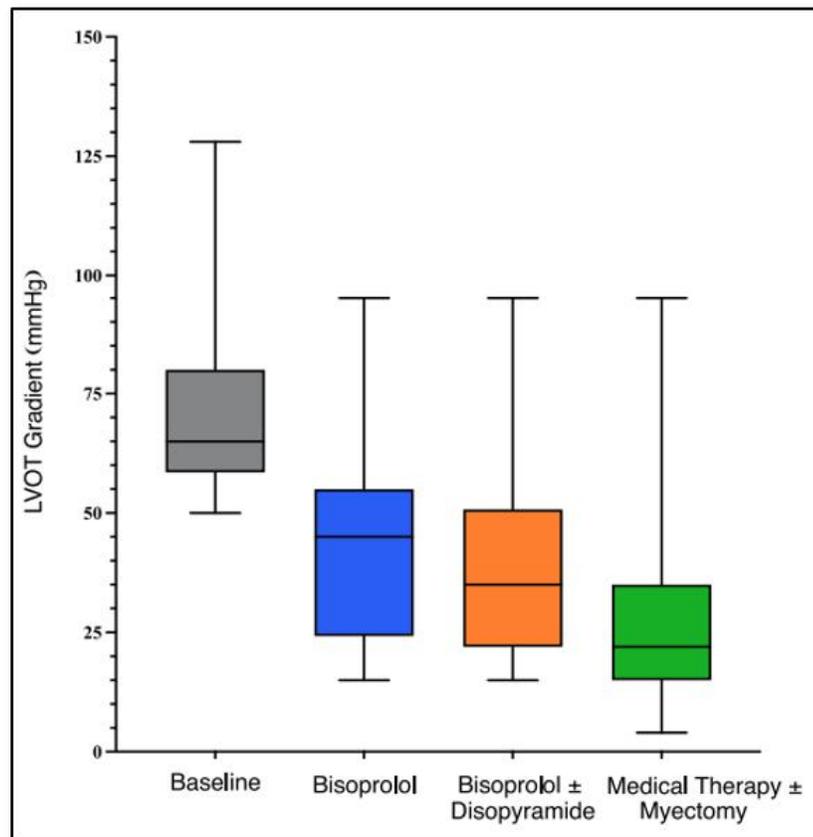
Primary endpoint
Composite to assess clinical response and manage LVOTO: the achievement of a LVOT gradient < 30 mmHg and ≥ 1 NYHA class improvement.
16/92 (17%)

Secondary endpoint
Proportion of patients with:
• LVOT gradient < 50 mmHg **57/92 (62%)**
• LVOT gradient < 30 mmHg **33/92 (36%)**
• ≥ 1 NYHA class improvement **23/92 (25%)**

LVOT gradient change from baseline
28 \pm 14 mmHg \leftrightarrow 42 \pm 21 %

Safety
Discontinuation occurred in 13(14%) patients, mostly due at the patients' request, in the absence of clinical side effects.

Conclusions
In this retrospective study, treatment with bisoprolol was well-tolerated and effective in relieving obstruction and improving symptoms in a significant proportion of patients with symptomatic obstructive HCM.



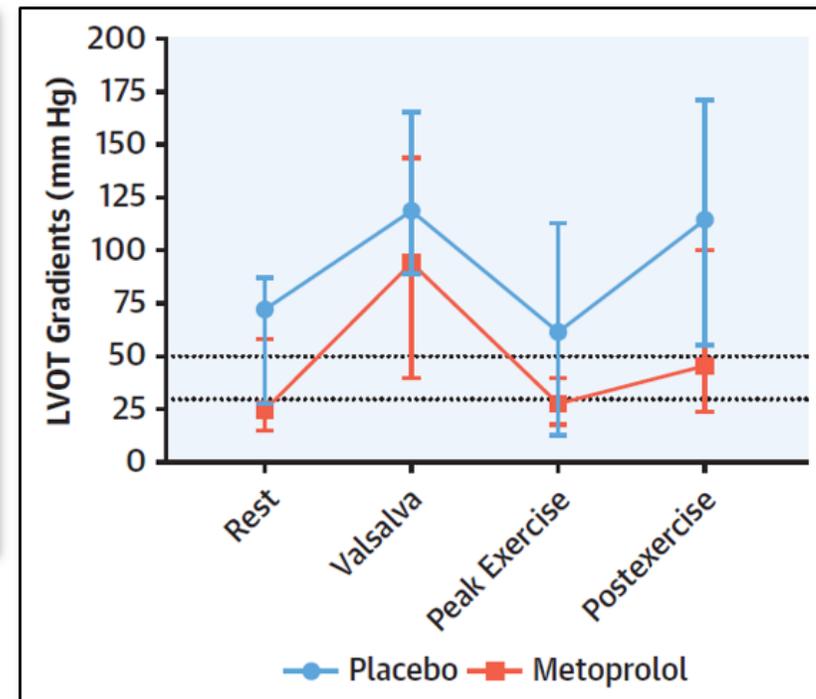
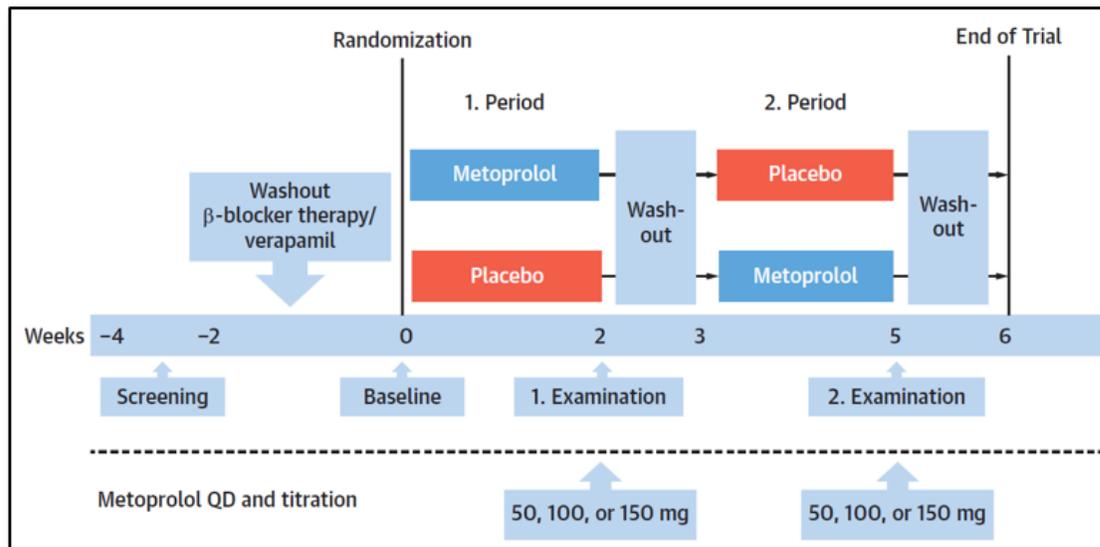
- bisoprolol snižoval LVOT gradient a zlepšil symptomy pacientů s HCM

Metoprolol v terapii obstrukce LVOT u HCM

- 29 pacientů, cross-over design

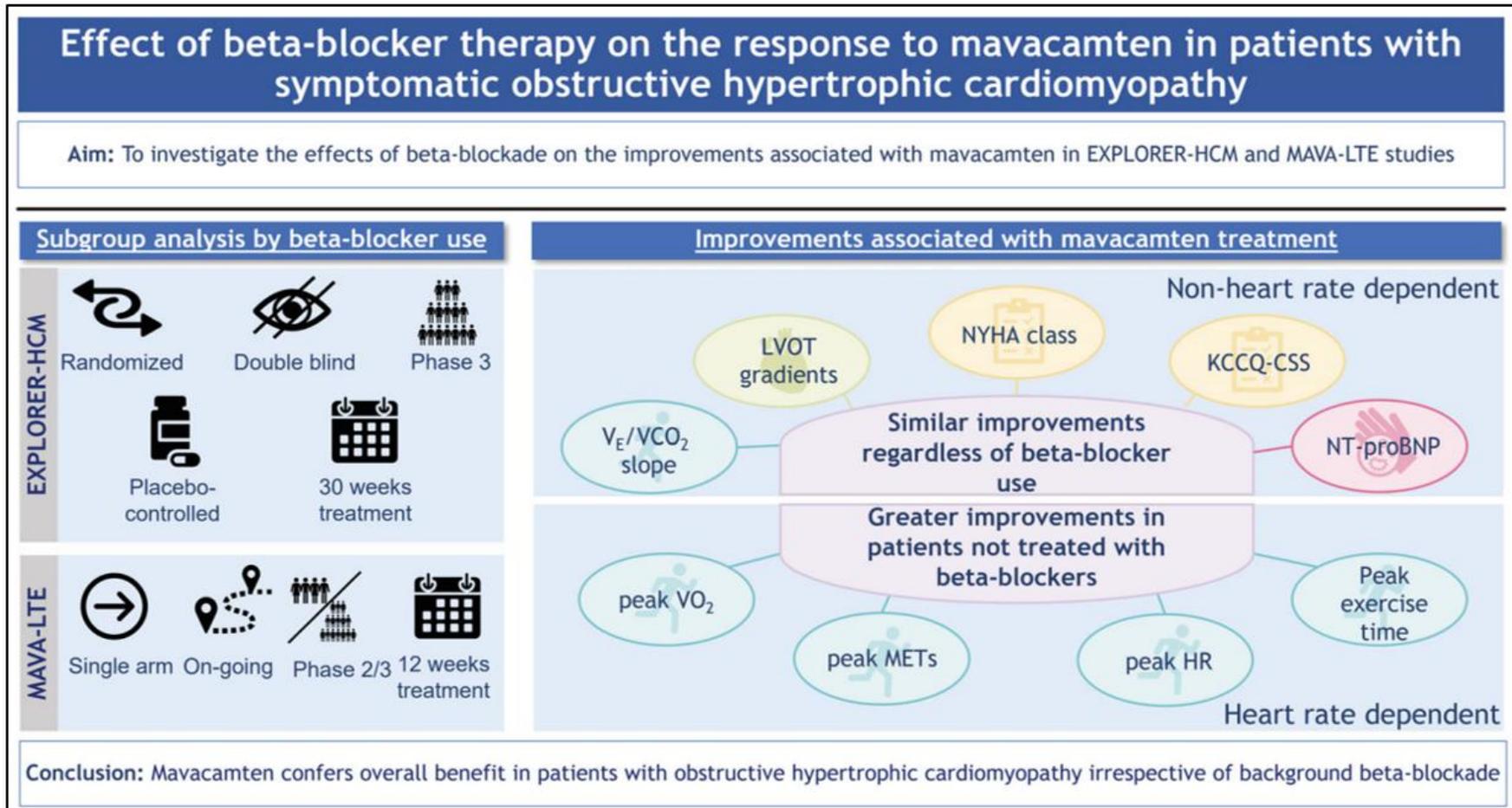
Závěr:

- terapie metoprololem vedla k poklesu gradientu LVOT v klidu (25 vs. 72mmHg, $p < 0,007$), při zátěži (28 vs. 62mmHg, $p < 0,001$) a po zátěži (45 vs. 115mmHg, $p < 0,0001$)



Mavacamten a betablokátory u HCM

- analýza dat studií EXPLORER HCM a MAVA-LTE
- benefit mavacamtenu zůstává zachován i při terapii betablokátory
- **Cave! Chronotropní inkompetence u pacientů s HCM**



Betablokáda u fenokopíí HCM

M. Fabry

- základ terapie: substituce enzymů/chaperonová terapie
- **β-blokátory vhodné při koincidenci:**
 - ICHS, tachyarytmie, srdeční selhání (25-50% pacientů), obstrukce LVOT
- **rizika použití β-blokátorů u m. Fabry:**
 - zvýšené riziko AV blokad
 - chronotropní inkompetence
- **prevence komplikací:**
 - opakované ekg Holter monitorace

Iniciálně:

správná a včasná diagnostika m. Fabry



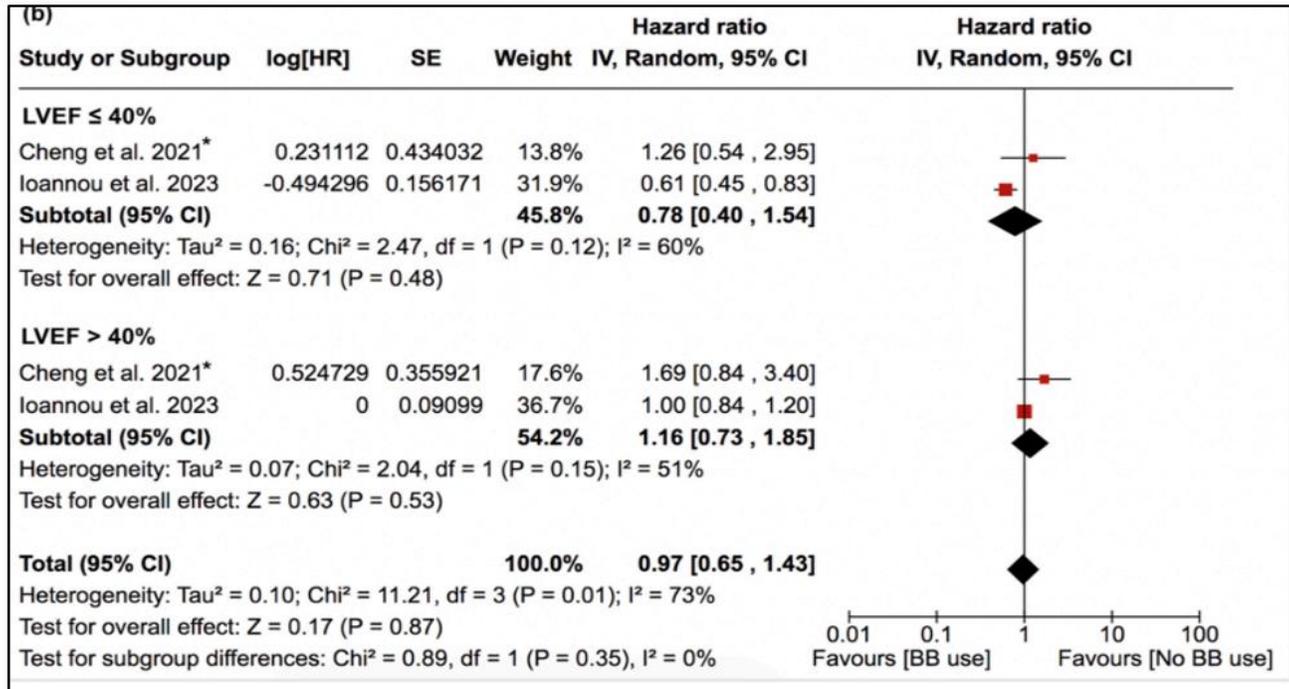
Betablokáda u fenokopíí HCM

AL/ATTR amyloidóza:

- časté srdeční selhání vs. bradykardie/chron. inkompetence
- dosavadní výsledky rozporuplné (lehce pozitivní trend u ATTR vs. negativní vliv u AL amyloidózy)

5/2024: metaanalýza role BB u ATTR/AL amyloidózy

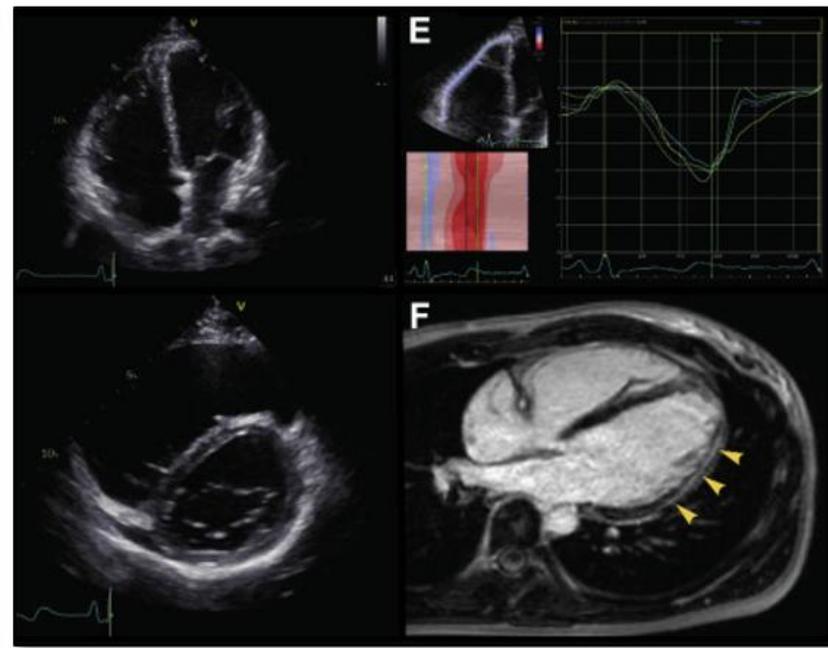
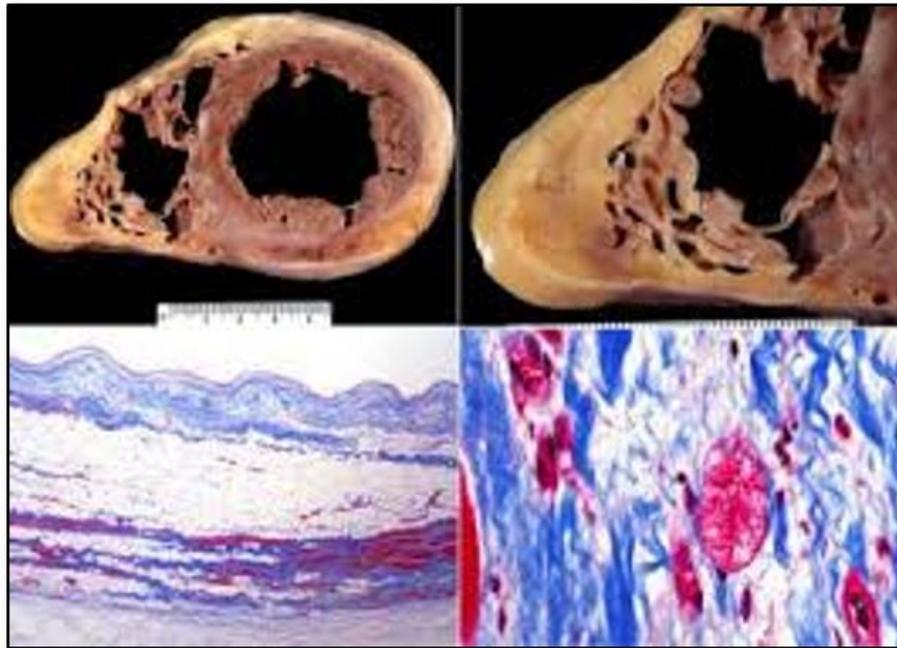
- 4 002 pac. (ATTR-CA: 87,5%, AL-CA: 12,5%)



Int J Cardiol. 2024 May
1:402:131813.

Prokázaný efekt BB u ACM:

- prevence a terapie komorových arytmií
 - ICD + betablokátory
 - event. sotalol/flekainid/amio~
- terapie srdečního selhání



2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007>.

European Heart Journal (2023) 44, 3503–3626.

Terapie arythmií u ACM

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Beta-blocker therapy is recommended in ARVC patients with VE, NSVT, and VT. ^{920–922}	I	C
Amiodarone should be considered when regular beta-blocker therapy fails to control arrhythmia-related symptoms in patients with	IIa	C

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Beta-blocker therapy is recommended in ARVC patients with VE, NSVT, and VT. ^{920–922}	I	C
Catheter ablation with availability for epicardial approach guided by 3D electroanatomical mapping of VT should be considered in ARVC patients with incessant VT or frequent appropriate ICD interventions for VT despite pharmacological therapy with beta-blockers. ^{925,929–934}	IIa	C



...děkuji za pozornost

