

РЕДАКЦИОННА / EDITORIAL

**БЕТА-БЛОКЕРИТЕ В ЛЕЧЕНИЕТО НА БОЛНИТЕ СЪС СЪРДЕЧНА
НЕДОСТАТЪЧНОСТ, СЪГЛАСНО РЪКОВОДСТВОТО
НА ЕВРОПЕЙСКОТО КАРДИОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО ОТ 2021 Г.**

П. Гацов

Медицински университет – Плевен

**BETA-BLOCKERS IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE
PATIENTS, ACCORDING TO THE EUROPEAN SOCIETY
OF CARDIOLOGY GUIDELINES, 2021**

P. Gatzov

Medical University of Pleven

Резюме. Въвеждането на блокаторите на бета-адренергичните рецептори (бета-блокери – ББ) в клиничната практика през втората половина на XX век, откри нови възможности в лечението на сърдечно-съдовите заболявания. Те бързо намериха своето място в лечението на исхемичната болест на сърцето и артериалната хипертония. В края на XX и началото на XXI век се появиха много доказателства за ползата от приложението им при болните със сърдечна недостатъчност с понижена фракция на изтласкване на лявата камера (ФИЛК). Лечението с ББ показва благоприятен ефект както по отношение на намаляване на смъртността и хоспитализациите, така и за подобряване качеството на живот на болните. Тази година излезе новото ръководство за диагностика и лечение на острата и хронична сърдечна недостатъчност на Европейското кардиологично дружество (ЕКД). Съгласно него, ББ отново заемат ключово място в лечението на тези болни. Целта на настоящия обзор е да разгледа подробно тяхното приложение при това състояние.

Ключови думи: бета-блокери, сърдечна недостатъчност, ръководства на ЕКД

Адрес за кореспонденция: Проф. д-р Пламен Гацов, дмн, Медицински университет – Плевен, ул. „Св. Кл. Охридски”, № 1, 5800 Плевен, тел: +359 887 487 393, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

Abstract. The introduction of blockers of beta-adrenergic receptors (beta-blockers – BB) in the clinical practice during the second half of XX century discovered new opportunities in the treatment of cardiovascular diseases. They rapidly have found their place in the treatment of ischemic heart disease and arterial hypertension. At the end of XX and the beginning of XXI century many new evidences have appeared favoring their use in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (heart failure with reduced ejection fraction – HFrEF). The treatment with BB has shown a beneficial effect regarding death and hospitalization reduction, and improving their quality of life, as well. This year the new 2021 European Society of cardiology (ESC) Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure have been issued. According to them, BB again have a key role in the treatment of HF patients. The aim of this review is to address their role in details in this condition.

Key words: beta-blockers, heart failure, ESC guidelines

Address for correspondence: Prof. Plamen Gatzov, MD, DSc, Medical University of Pleven, 1, Sveti Kliment Ohridski Str., BG – 5800, Pleven, Mob: +359 887 487 393, e-mail: plamengatzov@yahoo.com

Увод

След тяхното синтезиране в средата на 60-те години на XX век, блокерите на бета-адренергичните рецептори, за по-кратко наречени бета-блокери (ББ) получиха широко приложение в медицината. Първият широко използван в клиничната практика ББ е създадения от Джеймс Блек пропранолол. Понастоящем тази група включва множество представители, които се различават по своите характеристики, като сила на действието, комбинираност на действието (алфа- и бета-блокада), липофилност, кардиоселективност, вътрешна симпатикомиметична активност, вазодилатативен ефект и т.н. Въпреки че тази група медикаменти се използва в различни области на медицината (неврологията, офталмологията и др.), най-голяма е тяхната роля в лечението на различните сърдечно-съдови заболявания. Първоначално разработени като медикаменти против исхемична болест на сърцето, много скоро те получават приложение в лечението на артериалната хипертония, ритъмните нарушения на сърцето и в крайна сметка – в лечението на сърдечната недостатъчност (СН).

Поредица от добре проведени клинични проучвания показаха благоприятните ефекти на лечението с ББ при пациентите със СН. В тези проучвания приложението на метопролол [1, 2] карведилол [3, 4, 5], небиволол [6] и бизопролол [7] води до значимо понижение на хоспитализациите и смъртността при пациентите. Това е съпроводено с подобряване на физическия им капацитет в по-дългосрочен план. От особено важно значение е, че приложението на ББ при тези пациенти превентира внезапната сърдечна смърт (ВСС), дължаща се на камерно мъждене. Освен за намаляване на смъртността, ББ се препоръчват с цел редуциране на симптоматиката при болните със СН [6].

Бета-блокери в ръководствата за поведение при болни със СН

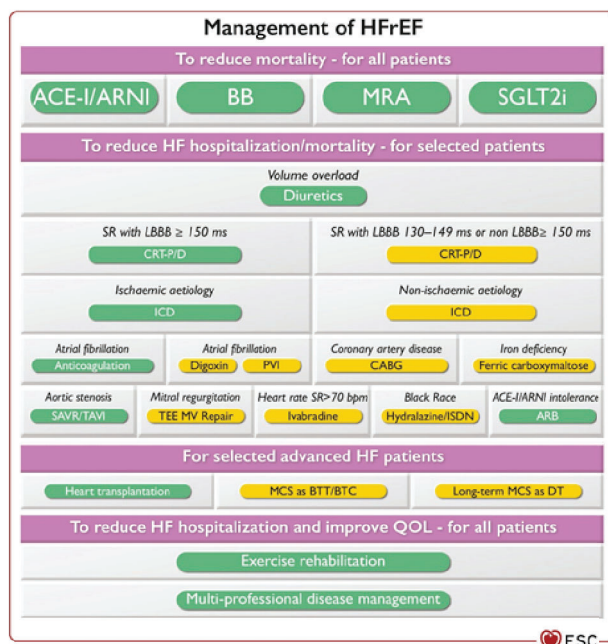
1. ББ в лечението на болните със СН и понижена ФИЛК (*heart failure with reduced ejection fraction – HFrEF*)

В Ръководството за диагностика и лечение на острата и хроничната сърдечна недостатъчност (2016 ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure) на Европейското кардиологично дружество от 2016 г., ББ бяха поставени на първа линия в лечението на болните с хронична СН и понижена фракция на изтласкване на лявата камера (ФИЛК), заедно с АСЕ инхибиторите [8]. При това, липсват категорични данни коя от двете групи да се включи първа. Препоръките гласяха дозата на ББ да се увеличава („титрира“) до максимално поносимата, доказала ефективността си в проучванията. След достигането ѝ, при наличие на остатъчна симптоматика, се препоръчваше поетапно включване на минералкортикоиден антагонист, а на следващ етап – неприлизинов инхибитор, ивабрадин, или ресинхронизираща терапия, при съответните показания. Този „стъпаловиден“ подход, въпреки препоръките, много често не се спазваше в клиничната практика. Решението на лекаря при конкретен пациент много често се отличаваше от препоръчаното в тази схема и отразяваше индивидуалните особености и предпочитания за всеки отделен случай. Това, заедно с навлизането на нови, доказани в проучвания, медикаменти наложи смяна на подхода.

В новото ръководство от 2021 г. този етапен „стъпаловиден“ подход в лечението на болните със СН с понижена ФИЛК, е заменен с равнопоставеност и възможност за приложение още на първи етап на няколко основни групи медикаменти (фиг. 1) [9]. Тяхното приложение се препоръчва с цел намаляване на смъртността. Това са групите на АСЕ инхибиторите, евентуално неприлизиновите инхибитори (ARNI), бета-блокери, минералкор-

тикоидните антагонисти и новата група на натриево-глюкозния транспортер 2 инхибиторите (SGLT2 inhibitors). Тези медикаменти могат да се съчетават съобразно особеностите на отделния пациент и съставляват първи ред в избора на лечение. Основните представители на ББ, заедно с препоръчаните дози са дадени на фиг. 2. В началото дозите за стартиране на

лечението са сравнително ниски, поради риска от известно преходно влошаване на клиничната симптоматика. Това влошаване може да трае няколко седмици. След това, при стабилизиране на състоянието, те се повишават постепенно до достигане на дозите, доказали своята ефективност в споменатите проучвания при болни със СН и понижена ФИЛК.



Strategic phenotypic overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction

ACE-I = angiotensin-converting inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB = beta-blocker; b.p.m. = beats per minute; BTC = bridge to candidacy; BTT = bridge to transplantation; CABG = coronary artery bypass graft; CRT-D = cardiac resynchronization therapy with defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy pacemaker; DT = destination therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; ISDN = isosorbide dinitrate; LBBB = left bundle branch block; MCS = mechanical circulatory support; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; MV = mitral valve; PVI = pulmonary vein isolation; QOL = quality of life; SAVR = surgical aortic valve replacement; SGLT2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SR = sinus rhythm; TAVI = transcatheter aortic valve replacement; TEE = transcatheter edge to edge. Colour code for classes of recommendation: Green for Class of recommendation I; Yellow for Class of recommendation IIa (see Table 1 for further details on classes of recommendation). The Figure shows management options with Class I and IIa recommendations. See the specific Tables for those with Class IIb recommendations.

www.escardio.org/guidelines

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (European Heart Journal 2021 – doi:10.1093/eurheartj/ehab368)

Фиг. 1. Лечение на болните със СН и понижена ФИЛК (модификация по [9])

Базиран на доказателства лекарствени дози, модифициращи заболяването, според ключови рандомизирани проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване [2]

	Начална доза	Прицелна доза
Бета-блокери		
Bisoprolol	1.25 mgo.d.	10 mgo.d.
Carvedilol	3.125 mgb.i.d.	25 mgb.i.d. ^g
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 mgo.d.	200 mgo.d.
Nebivolol ^d	1.25 mgo.d.	10 mgo.d.
MRA		
Eplerenone	25 mgo.d.	50 mgo.d.
Spirolactone	25 mgo.d. ^f	50 mgo.d.

b.i.d. = bis in die (twice daily); CR = controlled release; XL = extended release; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; o.d. = omne in die (once daily); t.i.d. = ter in die (three times a day).

^gIndicates a treatment not shown to reduce CV or all-cause mortality in patients with heart failure (or shown to be non-inferior to a treatment that does).

^hA maximum dose of 50 mg twice daily can be administered to patients weighing over 85 kg.

^fSpirolactone has an optional starting dose of 12.5 mg in patients where renal status or hyperkalaemia warrant caution.

Фиг. 2. Медикаменти и дози при лечението на болните със СН и понижена ФИЛК. (модификация по [9])

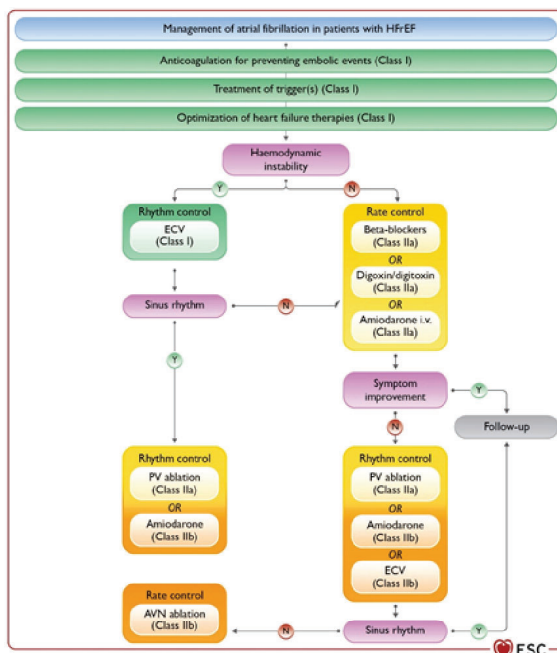
2. Място на ББ в лечението на болните със СН с умерено понижена ФИЛК (heart failure with mid-range ejection fraction – HFmrEF) и запазена ФИЛК (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF)

Нов момент в приложението на ББ е възможността те да бъдат прилагани при болните със СН с т.нар. „междинна” по степен (40 до 50%) и запазена (над 50%) ФИЛК. Доскоро за тези болни нямаше специфично лечение и се третираха предимно причините и предразполагащите фактори за появата на симптомите. В новото ръководство, те имат място в лечението. Трябва да се отбележи, че както за осатаналитите групи лекарства, така и за ББ няма проведени специфични проучвания при тази група болни. Някои метаанализи обаче, включващи както болни с понижена, така и с междинна ФИЛК, показват сходно понижаване на общата смъртност с 50% и при двете групи [10]. В друг метаанализ, не е открита връзка между ФИЛК и понижението на смъртността и хоспитализациите при болни лекувани с ББ (небиволол) [11, 12]. Препоръката в ръководството е клас II ниво на доказателственост „b”. Медикаментите би могло да бъдат прилагани при тези болни, с цел намаляване на хоспитализациите и

смъртността. При болните със СН със запазена ФИЛК, ББ се прилагат за лечение на състоянията, водещи до СН като артериална хипертония и исхемична болест на сърцето.

3. ББ в лечението на болните със СН и абсолютна аритмия

В ръководството има и други промени, касаещи лечението с ББ. Що касае контролът на честотата при болни със СН и абсолютна аритмия (АА), то показанието за приложение на ББ от клас I става IIa и препоръката е, че те би трябвало да се прилагат за кратко- и дълговременен контрол на честотата. Наличието на АА, за съжаление намалява ползите от дълговременното приложение на ББ при болните със СН [13]. Все пак, лечението с ББ при тези болни е показано, като се имат предвид добрите резултати от него. Не е доказана ясна разлика и предимство на двете стратегии: на „лек” контрол на сърдечната честота – до 110/удара в минута и по „строг” контрол – до 80 в минута. Защитниците на по-строгия контрол се аргументират с по-малката вероятност за развитие на тахикардия-предизвикано влошаване на СН [14, 15]. При недостатъчен кантрол на честотата, към ББ може да се добави, или да бъдат заменени от дигиталисов препарат (фиг. 3).



www.escardio.org/guidelines



Management of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction

AF = atrial fibrillation; AVN = atrioventricular node; ECV = electrical cardioversion; HF = heart failure; i.v. = intravenous; PV = pulmonary vein. Colour code for classes of recommendation: Green for Class of recommendation I; Yellow for Class of recommendation IIa; Orange for Class of recommendation IIb; Red for Class of recommendation III (see Table 1 for further details on classes of recommendation).

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (European Heart Journal 2021 – doi:10.1093/eurheartj/ehab368)

Фиг. 3. Лечебен подход при болните със СН и АА (модификация по [9])

4. ББ при пациентите с остра сърдечна недостатъчност (ОСН)

Развитието на ОСН е тежко, нередко животозастрашаващо състояние. Не малка част от болните, постъпващи в отделенията с белези на остра и изострена хронична сърдечна недостатъчност, са приемали ББ като лечение. Задача на лекаря е в условията на остра декомпенсация бързо да оптимизира техния прием, съобразно състоянието на болния. Въпреки че нередко това е свързано с пълното прекъсване на приема на ББ, то решението за най-ранно възможно възстановяване на това подобряващо прогнозата лечение е изключително важно. Това трябва да стане възможно в най-ранния подходящ момент след дехоспитализацията. Прекъсването или намаляването на ББ при ОСН е свързано с неблагоприятен резултат за болните, за което има комплексни причини [16].

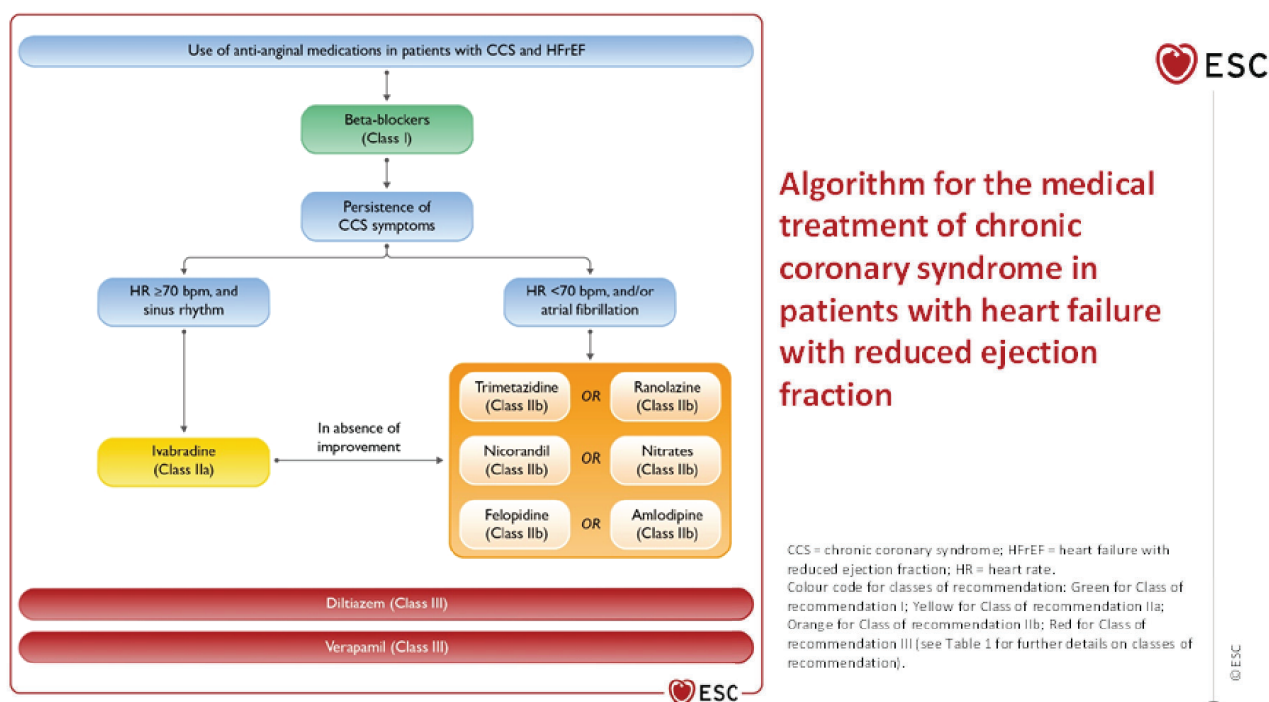
5. ББ в лечението на болни със СН и хроничен коронарен синдром (ХКС)

ББ са от основно значение при болните със СН и ХКС. Освен за намаляване на стено-

кардната симптоматика, те имат съществено значение за подобряване на прогнозата при тези болни (фиг. 4) [1-5, 17].

6. ББ при лечението на болни с кардиомиопатии и СН

Болните с дилатативна кардиомиопатия (ДКМП) се лекуват по правилата за лечение на СН с понижена ФИЛК. Бета-блокери, в частност тези без съдоразширяващи свойства, са основно лечение при болните с хипертрофична кардиомиопатия (ХКМП), особено при наличие на динамична обструкция в изходния тракт на лявата камера (хипертрофична обструктивна кардиомиопатия – ХОКМП). Целта на лечението е намаляване на градиента, облекчаване на симптомите и предотвратяване на животозастрашаващи камерни аритмии. При болните с аритмогенна дисплазия на дясната камера и камерни аритмии ББ се препоръчват като лечение на първи избор. Те трябва да бъдат титрирани до максимално-поносимата доза. Към тях може да бъде добавен амиодарон [18, 19, 20].



7. ББ при лечението на онкоболни със СН

Развитието на СН може да бъде усложнение на химиотерапията при онкологично болните. ББ, за предпочитане карведилол, заедно с АСЕ инхибитор, се препоръчват за лечение при онкоболни, които имат ФИЛК под 50% или понижение на фракцията с повече от 10%, вследствие на лечение с антрациклинови производни [21-25].

Заклучение

Блокерите на бета-адренергичните рецептори играят важна роля в лечението на пациентите със сърдечна недостатъчност. Новите ръководства на ЕКД от 2021 г. за поведение при болни със СН препотвърдиха отново ключовото значение на този клас медикаменти при лечението на това състояние с неговите разновидности.

Библиография

- MERIT HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999 Jun 12;353(9169):2001-7
- Hjalmarson a et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000 Mar ;283(10):1295-302. doi: 10.1001/jama.283.10.1295.
- Packer M et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
- Packer M et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001 May 31;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201.
- Packer M et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002 Oct 106(17):2194-9. doi: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf
- Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *Am J Cardiol*, 1997;80:55L-58L.
- Willenheimer R et al. CIBIS III investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of randomized Cardiac insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112:2426-2435.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et. al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: *Eur Heart J*. 2016 Dec 30.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14.
- Cleland JGF, et al. Beta-blockers in heart failure collaborative group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*, 2018;39:26-35.
- Flather MD, et al. SENIORS investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
- Van Veldhuisen DJ, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effect of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150-2158.
- Kotecha M, et al. Efficacy of beta-blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235-2243.
- Hindricks G, et al. 2020 Guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation developed with collaboration with European Association of Cardio-Thoracic surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498.

15. Van Gelder IC, et al. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;288:818-828.
16. Prins KW, et al. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: a systemic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2015;3:647-653.
17. Ziff OJ, et al. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: an umbrella review and meta-analytic assessment. *BMI Med* 2020; 18:103.
18. Cardin-Tourigni J, et al. A new prediction model of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019;40:1850-8.
19. Leren IS, et al. ECG and echocardiography for identification of arrhythmic events in early ARVC. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:503-513.
20. Towbin JA, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation risk stratification and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019;16:e301-e372.
21. Zamorano JL, et al. 2016 ESC position paper. Task force for cancer treatment and cardiovascular toxicity. *Eur J Heart Fail* 2017;19:9-42.
22. Cardinale et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *JACC* 2010;55:213-220.
23. Cardinale et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981-8.
24. Gulati G, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2x2 factorial randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of cardesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671-80.
25. Pituskin E, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICARE – 101 Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardio toxicity. *J Clin Oncol* 2017;35:870-7.