

# Kardiyovasküler korunmada beta blokerler

## Beta-blockers in cardiovascular prevention

Dr. Barış İlerigelen

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, E. Öğretim Üyesi, İstanbul

### ÖZET

Beta blokerler kardiyovasküler ilaç tedavisindeki en önemli gelişmelerden biridir. Beta blokerlerin farklı klinik durumdaki etkinliği ve güvenilirliği birçok randomize klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Sistemik hipertansiyon, supraventriküler ve ventriküler aritmiler, kronik koroner sendromlar, akut koroner sendromlar ve kalp yetersizliği beta bloker tedavisi için başlıca endikasyonlardır. Bu derlemede beta blokerlerin, kardiyovasküler olayların tedavisindeki yeri ve nebivolol'ün özellikle birincil kardiyovasküler korunmadaki rolü değerlendirilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Beta blokerler; hipertansiyon; aritmiler; kronik koroner sendromlar; akut koroner sendromlar; kalp yetersizliği.

### ABSTRACT

Beta-blockers are one of the most important developments in cardiovascular medicine. Several randomized clinical trials evaluated the effectiveness and reliability of beta-blockers in different clinical conditions. Systemic hypertension, supraventricular and ventricular arrhythmias, chronic coronary syndromes, acute coronary syndromes and heart failure are the main indications for beta-blocker therapy. This article provides an assessment of the beta-blockers in the treatment of cardiovascular events and the role of nebivolol focused on the primary cardiovascular prevention.

**Keywords:** Beta-blockers; hypertension; arrhythmias; chronic coronary syndromes; acute coronary syndromes; heart failure.

### Kardiyovasküler olayların tedavisinde beta blokerler

Kardiyovasküler (KV) hastalıklar devamlılık gösteren bir olaylar zinciri olarak yorumlanıp bu zincirin herhangi bir yerinden kırılmasının son dönem kalp hastalığı ve ölümlerde azalma sağlayabileceği yönündeki yaklaşım dikkate alındığında (Şekil 1)<sup>[1]</sup> beta adreno reseptör antagonistlerinin (beta blokerler) bu zincirin hemen tüm aşamalarında yararı kanıtlanmış olan tek ilaç grubu olduğu söylenebilir. Beta blokerlerin KV olaylar sürecindeki güncel konumu, klinik çalışma sonuçları ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology, ESC) kılavuzlarındaki öneriler dikkate alınarak gözden geçirilecektir. Kılavuzlarda kullanılan öneri sınıfları ve kanıt düzeyleri Tablo 1 ve Tablo 2'de yer almaktadır.

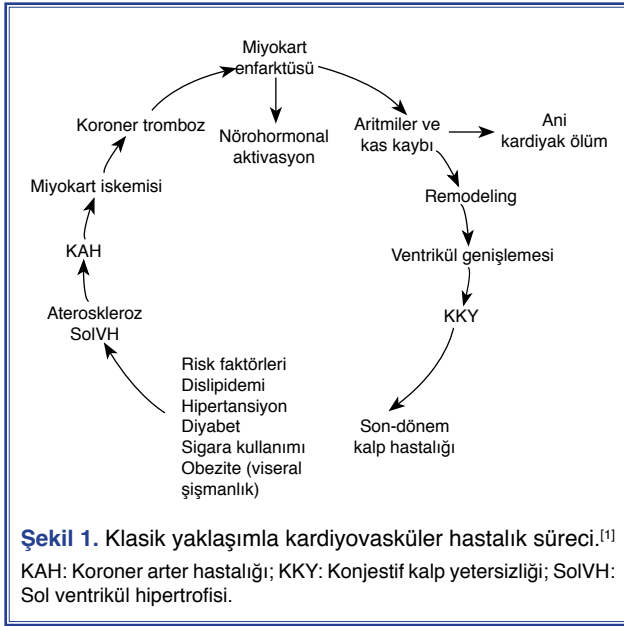
### Kronik koroner sendromlar

Beta blokerler kalp hızını, kalbin kontraktilitesini, atriyoventriküler iletimi ve ektopik aktiviteyi azaltırlar. Diyastol süresini uzatarak iskemik alanların perfüzyonunu ve iskemik olmayan alanlarda damar direncini arttırmırlar. Bu özellikleri nedeniyle uzun yıl-

lardır koroner arter hastalığı (KAH) tedavisinde kullanılmaktadırlar. REACH çalışması sonuçları, KAH risk faktörleri ya da geçirilmiş miyokart enfarktüsü (ME) olan ya da ME öyküsü olmayıp KAH tanısı konan hastalarda beta blokerlerin kullanımıyla KV olay riskinin azaldığını ortaya koymuştur.<sup>[2]</sup> Beta blokerler efor anginasında egzersiz kapasitesini artırarak ve gerek semptomlu gerekse semptomsuz angina ataklarını azaltarak net yarar sağlarlar. Angina kontrolünde beta blokerlerin etkisi kalsiyum kanal blokerleri ile benzerlik gösterir.<sup>[3]</sup> Beta blokerler angina kontrolünde dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte kullanılabilirken bradikardi ve AV blok riski nedeniyle verapamil ve diltiazem ile kombinasyonlarından kaçınılmalıdır.<sup>[4]</sup> KAH tedavisinde Avrupa'da en yaygın olarak kullanılan beta blokerler kardiyoselektif özelliklere sahip olan atenolol, bisoprolol, karvedilol, metoprolol ve nebivolol'dür.

Tedavi stratejileri ve ikincil korunma ile ilgili bazı değişikliklerin (reperfüzyon yöntemlerinin giderek daha yaygın kullanılması gibi) söz konusu olduğu günümüzde KAH tedavisinde, özellikle de ME ya da KY söz konusu değilse beta bloker kullanımının yeniden





sorgulanması gerektiği öne sürülmektedir.<sup>[5]</sup> Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin "Kararlı Koroner Arter Hastalığı Kılavuzu",<sup>[6]</sup> bu derleme hazırlanırken "Kronik Koroner Sendromlar Kılavuzu" olarak isim değişikliğine uğramış ve güncellenmiştir.<sup>[7]</sup> Bu yeni başlık altında çeşitli klinik senaryolar yer almaktadır (Tablo 3).

Kronik Koroner Sendromlar kılavuzunda kalp hızını ve semptomları kontrol etmek için ilk seçenek olarak beta blokerlerin kullanılması önerilmektedir (öneri sınıfı: I, kanıt düzeyi: A).<sup>[7]</sup> Bu kılavuzda beta bloker dozunun kalp hızının istirahat sırasında 55-60/dakika sınırlarında tutulacak şekilde ayarlanması ve kesilmesine gerek görülürse bunun birden değil, doz azaltılarak yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

### Akut koroner sendromlar

Miyokart enfarktüsü (ME) geçiren hastalarda beta blokerler mortaliteyi ve yeniden enfarktüs geçirme riskini %20-25 oranında azaltırlar.<sup>[8]</sup> Beta bloker tedavisinin bu yararı 30 yıldan fazla bir süredir bilinmektedir.<sup>[9]</sup> Freemantle ve arkadaşlarının 31 çalışmayı (toplam 24.974 hasta) değerlendirdiği bir makalede ME sonrasında beta bloker tedavisinin mortaliteyi %23 oranında azalttığı ortaya konmuştur.<sup>[10]</sup> Akut ME'de beta bloker tedavisine erken dönemde başlaması enfarkt alanını ve erken dönemdeki mortaliteyi azaltırken tedaviye devam edilmesi uzun dönemde mortalitede düşüş sağlar. Akut ME'de beta blokerlerin olası yararları Tablo 4'de özetlenmiştir.<sup>[11-13]</sup>

Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında, ST segment yükselmeli ME'de sol ventrikül sistolik işlev

**Tablo 1.** Kılavuzlarda öneri sınıfları

Öneri sınıfı	Tanımlanması	Kullanılması önerilen ifade
Sınıf I	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel görüş birliği	Önerilir/Gereklidir
Sınıf II	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya genel görüş ayrılığı	
Sınıf IIA	Kanıtların/ görüşlerin çoğu yararlı/etkili olduğu lehine	Düşünülmelidir
Sınıf IIB	Yararlılık/etkinlik kanıtlar/görüşler ile pek iyi belirlenmemiş	Düşünülebilir
Sınıf III	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığı, hatta bazı olgularda zararlı olabileceğine ilişkin kanıtlar ve genel görüş birliği	Önerilmez

**Tablo 2.** Kılavuzlarında kanıt düzeyleri

Kanıt düzeyi A	Çok sayıda randomize klinik çalışmadan veya meta-analizden elde edilen veriler
Kanıt düzeyi B	Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen veriler
Kanıt Düzeyi C	Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtlar

**Tablo 3. Kronik koroner sendromların sınıflandırılması<sup>[7]</sup>**

KAH olduğu tahmin edilen, kararlı angina ve/veya dispnesi olan hastalar

KAH olduğu tahmin edilen, yeni başlayan KY veya sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalar

AKS sonrası (<1 yıl) dönemde veya yakın zamanda revaskülarizasyon uygulanmış olan, semptomları kararlı durumdaki hastalar

KAH tanısından veya revaskülarizasyondan >1 yıl sonraki dönemde olan semptomsuz veya semptomlu hastalar

Angina yakınması olan, vazospastik veya mikrovasküler anginadan kuşku edilen hastalar

Tarama sırasında KAH saptanan semptomsuz kişiler

KAH: Koroner arter hastalığı; KY: Kalp yetersizliği; AKS: Akut koroner sendrom.

bozukluğu (EF <0.40) olan tüm hastalarda kontrendikasyon (akut KY, hemodinamik dengesizlik ya da yüksek derecede AV blok) söz konusu değilse beta bloker kullanımı önerilmektedir (öneri sınıfı: I kanıt düzeyi: A). Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu olmayan hastalarda da beta bloker tedavisine (kontrendikasyon yoksa) hastanede yatış sırasında başlayıp daha sonra devam edilmesi yönünde görüş belirtilmektedir (öneri sınıfı:IIa, kanıt düzeyi: B).<sup>[14]</sup> ST-segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromun erken döneminde iskemik semptomları devam eden hastalarda beta bloker tedavisine başlanması (kontrendikasyon yoksa) ve hasta Killip sınıf III ya da üzerinde yer almadıkça tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (öneri sınıfı: I, kanıt düzeyi: B).<sup>[15]</sup>

Günümüzde sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu olmayan ME hastalarında beta blokerlerin kullanımı tartışma konusudur. KY ve/veya sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu olmayan 179.810 ME hastasının alındığı bir kohort çalışmasında beta blokerlerin 1 yıllık mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir.<sup>[16]</sup> Bu yıl yayımlanan bir meta-analizde ME geçiren hastalarda beta bloker tedavisinin günümüzdeki (reperfüzyon ve ikincil korunma dönemindeki) yeri araştırılmıştır.<sup>[17]</sup> Bu araştırmaya 2000-2017 yıllarına ait 16 gözlemsel çalışmada yer alan 164 408 hasta dahil edilmiştir (ortalama izlem süresi 2.7 yıl). KY ve/veya düşük sol ventrikül EF olan hastaların azınlıkta olduğu bu hasta grubunda beta bloker kullanımı ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.<sup>[17]</sup>

Sonuç olarak, günümüzde KY ve/veya sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu olmayan ME hastalarında

**Tablo 4. Akut miyokart enfarktüsünde beta blokerlerin olası yararları**

İskemik göğüs ağrısının giderilmesi

Kalp hızında azalma

Kan basıncında azalma

Kalbin kontraktilesinde azalma

Ventriküler fibrilasyon (VF) riskinin azaltılması

DeneySEL çalışmalarda VF eşliğinde artış

Klinik çalışmalarda ani kalp ölümü riskinin azaltılması

beta blokerlerin kullanımı ile ilgili geniş ölçekli, randomize çalışmalara gerek vardır.

Akut ME hastalarında İV beta bloker kullanımı da son yıllarda tartışılmakta olan diğer bir konudur. GRACE çalışmasının 13.110 hastanın alındığı retrospektif analizinde ST-segment yükselmeli ME'de ilk 24 saatte beta bloker kullanımının (İV ya da oral yoldan) ölüm, kardiyojenik şok, ventriküler fibrilasyon/taşikardi ve akut KY riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır. İlk 24 saatten sonraki kullanımda ise mortalitede azalma saptanmasına karşın, kardiyojenik şok görülme sıklığı artmıştır.<sup>[18]</sup>

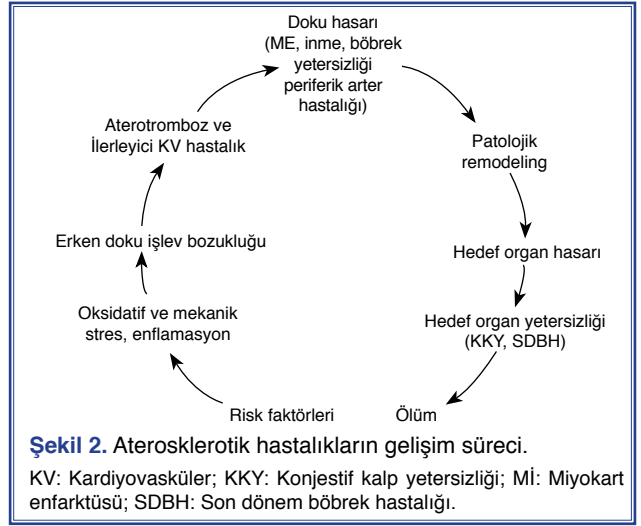
Avrupa Kardiyoloji Derneğinin “ST-segment Yükselmeli ME” kılavuzunda birincil perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda kontrendikasyon (AV blok, ağır bradikardi) ve/veya akut KY bulguları yoksa ve sistolik kan basıncı >120 mmHg ise en kısa zamanda İV beta bloker kullanılması yönünde görüş belirtilmektedir (öneri sınıfı: IIa, kanıt düzeyi: A).<sup>[14]</sup>

### Aritmiler

Beta blokerler gerek supraventriküler ve gerekse ventriküler aritmilerin tedavisinde günlük uygulamada yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Anti-aritmik etkilerini diğer birçok anti-aritmik ilaçtan farklı olarak doğrudan iyon kanallarının fonksiyonunu etkileyerek değil, beta adrenerjik uyarının aritmi oluşturucu etkilerini önleyerek gösterirler. Beta blokerler anti-aritmik ilaçların sınıflandırılmasında (Vaughan Williams, 1970) sınıf II'de yer almaktadır. Yakın bir zamanda bu orijinal sınıflandırma güncellenmiş, sınıf II, beş alt gruba ayrılmış ve beta blokerlere sınıf IIa'da yer verilmiştir.<sup>[19]</sup> Beta blokerler sino-atriyal (SA) ve atriyoventriküler (AV), düğümü etkileyerek otomatisiteyi ve yavaş iletim hızını düşürür, refrakterliği uzatır. Bunun sonucunda kalp hızı yavaşlar, PR intervali uzar. Beta blokerler ektoptik ventriküler ve atriyal otomatisiteyi, SA ve AV düğümde “re-entry”i azaltırlar.

Beta blokerlerin en yaygın kullanım alanları; sinüs taşikardisi, atriyal taşikardi, atriyal flutter, atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler taşikardilerin tedavisidir. Atriyal fibrilasyon ve ventriküler aritmilerde (ventriküler taşikardi, ventriküler erken atımlar) hız kontrolü sağlarlar. Ayrıca atenolol ve propranolol uzun QT sendromunda, nadolol katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardilerin tedavisinde kullanılır. Beta blokerler ventriküler taşikardilerde ventriküler fibrilasyon eşliğini artırarak ve beta adrenoreseptör uyarısına bağlı ventriküler proaritmik etkiyi azaltarak yarar sağlarlar.

Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (ESC) bu derleme hazırlanırken yayımlanan “Supraventriküler Taşikardiler” kılavuzunda özellikle beta bloker kullanımı



**Tablo 5. Supraventriküler taşikardilerde beta blokerlerin kullanımı**

Durum	Sınıf	Düzye
Dar QRS'li taşikardilerin (ayırıcı tanısı yapılamayan) akut tedavisinde (hemodinamik olarak dengede olan hastalarda, vagal manevralar ve adenozin yarar sağlamıyorsa) İV esmolol veya metoprolol	IIa	C
Uygunsuz sinüs taşikardisi olan semptomlu hastalarda	IIa	C
Fokal AT'nin akut tedavisinde (hemodinamik olarak dengede olan hastalarda dekompanse kalp yetersizliği yoksa ve adenozin yarar sağlamıyorsa) İV esmolol veya metoprolol	IIa	C
Fokal AT'nin kronik tedavisinde (ablasyon istenmiyorsa veya mümkün değilse)	IIa	C
Multifokal AT'nin akut tedavisinde İV metoprolol	IIa	B
Multifokal AT'nin kronik tedavisinde (tekrarlayan semptomlar varsa) kardiyoselektif beta blokerler	IIa	B
Atriyal flutter/makro reentran atriyal aritmilerin akut tedavisinde (hemodinamik olarak dengede olan hastalarda ventrikül hızı kontrolü için) İV	IIa	B
Atriyal flutter/makro reentran atriyal aritmilerin kronik tedavisinde (ablasyon istenmiyorsa veya mümkün değilse)	IIa	C
AVNRT'nin akut tedavisinde (hemodinamik olarak dengede olan hastalarda, vagal manevralar ve adenozin yarar sağlamıyorsa) İV esmolol veya metoprolol	IIa	B
AVNRT'nin kronik tedavisinde (ablasyon istenmiyorsa veya mümkün değilse)	IIa	B
Ortodromik AVRT'nin akut tedavisinde (hemodinamik olarak dengede olan hastalarda dekompanse kalp yetersizliği yoksa, vagal manevralar ve adenozin yarar sağlamıyorsa) İV esmolol veya metoprolol	IIa	C
Ortodromik AVRT'nin kronik tedavisinde (istirahat EKG'sinde pre-eksitasyon bulguları yoksa ve ablasyon istenmiyorsa veya mümkün değilse)	IIa	B
Gebelik sırasında SVT'lerin akut tedavisinde (akut konversiyon ya da hız kontrolü için) İV kardiyoselektif beta blokerler (atenolol dışında)	IIa	C
Gebelik sırasında SVT'lerin kronik tedavisinde (WPW sendromu olmayan) hastalarda SVT'den korunmak için) kardiyoselektif beta blokerler (atenolol dışında)	IIa	C

konusunda, 2003 yılındaki kılavuza<sup>[20]</sup> göre birçok önemli değişiklik yer almaktadır.<sup>[21]</sup> Beta blokerlerin supraventriküler taşikardilerde güncel kullanımı ile ilgili öneri sınıfları ve kanıt düzeyleri Tablo 5’de yer almaktadır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği’nin “Atriyal Fibrilasyon” kılavuzunda beta blokerler ventrikül hızının kontrolü amacıyla akut ve kronik tedavide tüm atriyal fibrilasyonlu hastalarda (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bakılmaksızın) ilk basamak ilaçlar olarak önerilmektedir (öneri sınıfı I, kanıt düzeyi B).<sup>[22]</sup> Beta blokerlerin güvenli ve diğer ilaçlara göre daha iyi tolere edilen ilaçlar olduğu, gerek atriyal fibrilasyon ve gerekse sinüs ritminde semptomatik ve fonksiyonel düzleme sağlayabileceği vurgulanmaktadır.

Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (ESC) “Ventriküler Aritmiler ve Ani Kardiyak Ölümünden Korunma Kılavuzu”nda beta blokerler ventriküler ektopik vurumların ve aritmilerin baskılanmasında ve aynı za-

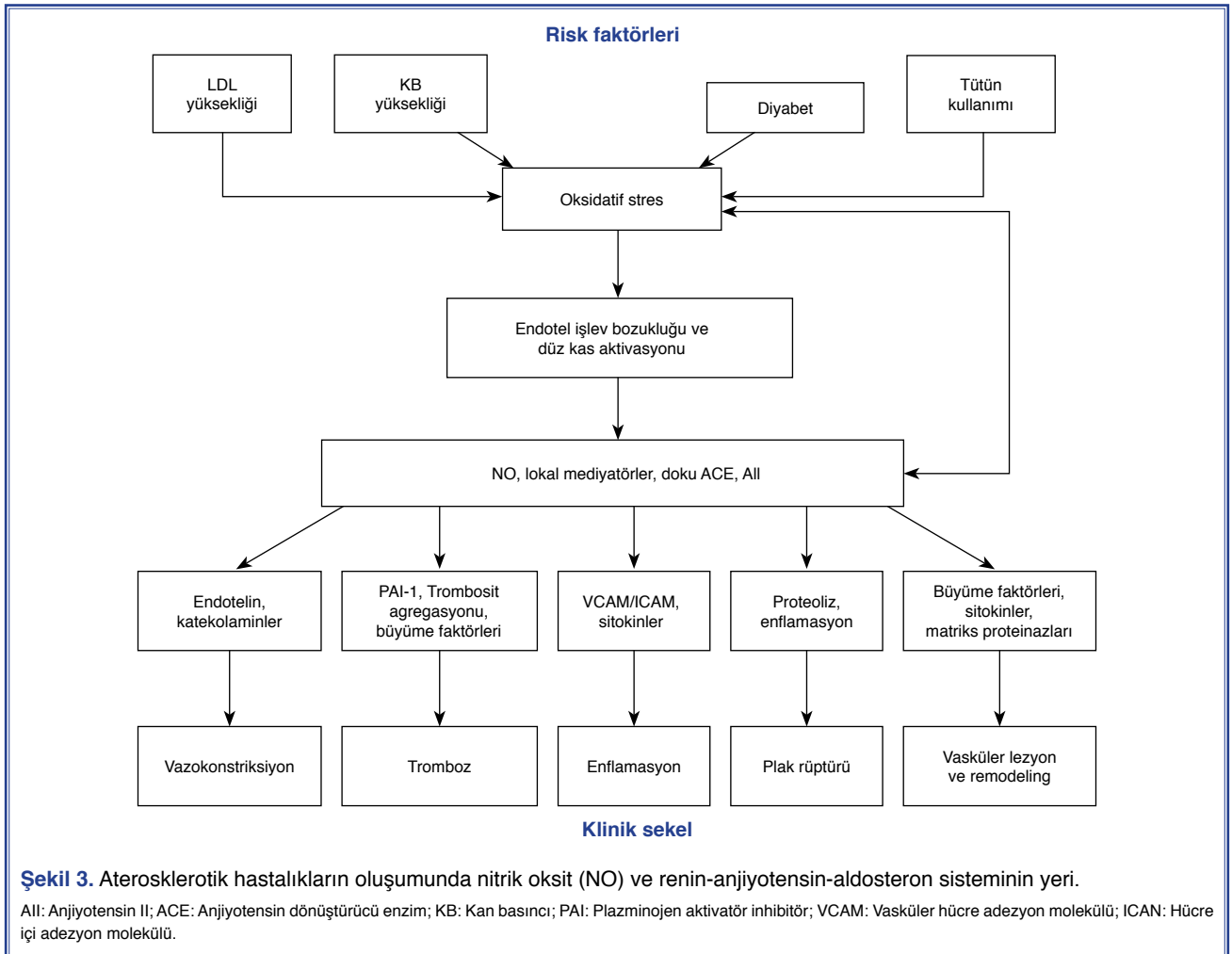
manda KY eşlik etsin ya da etmesin çeşitli kalp hastalıklarında ani kardiyak ölümlerin önlenmesinde etkili ve güvenli ilaçlar olarak tanımlanmış ve anti-aritmik ilaç tedavisinin temel taşı olarak düşünölmeleri gerektiği vurgulanmıştır.<sup>[23]</sup>

### Kalp yetersizliği

1990’lı yıllara kadar KY’de kullanımı tartışmalı ve hatta kontrendike olan beta blokerler, bu tarihten sonra yapılan randomize klinik çalışmalar sonrasında günümüzde yerleşmiş, kanıtlara dayalı önerilen bir tedavi konumuna gelmiştir. Bu konu derginin “kalp yetersizliği” ile ilgili bölümünde ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.

### Birincil kardiyovasküler korunmada nebivolol’ün rolü

Nebivolol KV olayların tedavisindeki yararının yanısıra özellikle birincil KV korunmada diğer beta blokerlere kıyasla avantajlıdır.





KV olaylar süreci, inme, böbrek hastalığı, periferik arter hastalığı gibi araya giren durumlardan büyük ölçüde etkilenir. Bu nedenle KV korunmayı aterosklerotik hastalıklardan korunma olarak ele almak daha uygun olur. Aterosklerotik hastalıklar klinik belirtilerini göstermeden önce moleküler ve hücre düzeyinde ilerleyici ve yıllarca süren bir süreç söz konusudur (Şekil 2).<sup>[24]</sup>

Hipertansiyon, LDL yüksekliği, tütün kullanımı, diabetes mellitus gibi ateroskleroz risk faktörleri oksidatif stres oluşturarak endotel işlev bozukluğuna neden olur. Bunun sonucunda aterosklerotik hastalıkların klinik olarak ortaya çıkmasına yol açan olaylar zinciri başlar (Şekil 3).<sup>[25]</sup>

Aterosklerotik hastalıklardan korunmada renin-angiyotensin-aldosteron sistemini bloke eden ve nitrik oksit (NO) salınımını arttıran ilaçların özellikle yararlı olabileceği söylenebilir (Şekil 3). Bu nedenle sistemik hipertansiyon tedavisinde nebivolol kan basıncını düşürmenin yanı sıra bu etkisiyle de özel bir yere sahiptir. *Nebivolol'un farmakolojik özellikleri, sistemik hipertansiyon tedavisindeki yeri ve nebivolol ile ilgili Türkiye'de yapılan klinik çalışmalar derginin diğer bölümlerinde ele alınmaktadır.*

## Kaynaklar

- Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001;37:1047–52. [\[CrossRef\]](#)
- Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al., Investigators RR. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9. [\[CrossRef\]](#)
- Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, Liang CS. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;73:23-8. [\[CrossRef\]](#)
- Foale RA. Atenolol versus the fixed combination of atenolol and nifedipine in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993;14:1369-74. [\[CrossRef\]](#)
- Andreasen C, Andersson C. Current use of beta-blockers in patients with coronary artery disease. *Trends Cardiovasc Med* 2018;28:382-9.
- 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003. [\[CrossRef\]](#)
- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;00:1-71.
- De Sutter J, Mendes M, Franco OH. Chapter 19, Cardioprotective drugs. In: Gielen S, De Backer G, Piepoli MF, Wood D, editors. *The ESC Textbook of Preventive Cardiology*. 2nd ed. United Kingdom: Oxford University Press; 2016.
- Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088-93. [\[CrossRef\]](#)
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7. [\[CrossRef\]](#)
- Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:1341-62. [\[CrossRef\]](#)
- Ryden L, Ariniago R, Arnman K. A double blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1983;308:614. [\[CrossRef\]](#)
- Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ. Beta-Blockade after myocardial infarction. Beta blockers have key role in reducing morbidity and mortality after infarction. *BMJ* 2000;320:581. [\[CrossRef\]](#)
- 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–77.
- 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
- Dondo TB, Hall M, West RM, et al. Beta-Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart failure or Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2710–20. [\[CrossRef\]](#)
- Aarvik MD, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, et al. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy* 2019;5:12–20. [\[CrossRef\]](#)
- Park KL, Goldberg RJ, Anderson FA, et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Beta-Blocker Use in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the Reperfusion Era (GRACE). *AM J Med* 2014;127: 503-11. [\[CrossRef\]](#)
- Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CL. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation*. 2018;138:1879–96. [\[CrossRef\]](#)
- ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary: 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 develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1493-531.
- 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2019;00:1-65.
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016;37:2893–962.
- 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-867. [\[CrossRef\]](#)
- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). *Circulation* 2006;114:2850-70. [\[CrossRef\]](#)
- Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001;37:1047–52. [\[CrossRef\]](#)