

Mikrobiom

u kritického onemocnění

Léčba akutních arytmií
u pacientů se srdeční dysfunkcí –
Aktualizace ESC guidelines

Držitelem autorských práv je společnost MindByte Communications Ltd.
Povolení k překladu článku do češtiny bylo uděleno společnosti
AOP Orphan Pharmaceuticals AG - organizační složka.



Léčba akutních arytmií u pacientů se srdeční dysfunkcí – Aktualizace ESC guidelines

V roce 2020 byl ultrakrátce působící beta-blokátor landiolol poprvé zařazen do doporučení ESC s doporučením třídy I. Doporučení byla založena na výsledcích studie prokazující rychlou odpověď, účinnost a bezpečnost tohoto léku. Na nedávném sympoziu, během Světového kongresu o srdečním selhání v roce 2021, byli kardiologové vyzváni, aby představili svou každodenní klinickou praxi s používáním landiololu.

O bjev propranololu v roce 1964 britským farmakologem Sirem Jamesem Whytem Blackem položil základy jednoho z pilířů kardiiovaskulární terapie.

„Bylo by snadné předpokládat, že od té doby se v této rodině léků neobjevilo nic nového – ale tu a tam nás nějaký nástupce dokáže překvapit, jako například landiolol,“ říká profesor Robert Hatala z Národního kardiiovaskulárního ústavu a Slovenské lékařské univerzity v Bratislavě (Slovensko).

Vysoce selektivní, ultrakrátký účinek, dobrý bezpečnostní profil

Profesor Helmut Pürerfellner, přednosta oddělení arytmiologie v nemocnici Ordensklinikum Elisabethinen v Linci v Horním Rakousku, představil jedinečné vlastnosti landiololu: Landiolol je inovativní, vysoce selektivní antagonist β_1 -adrenergických receptorů s nejvyšší receptorovou selektivitou ze všech betablokátorů, konkrétně $\beta_1:\beta_2 = 255:1$; s krátkým poločasem čtyř minut a nízkým distribučním objemem.

„Pro dosažení dané plazmatické koncentrace je proto zapotřebí nižší dávka, což zase znamená menší distribuci do tkání a méně možných toxicit,“ vysvětluje kardiolog. Nástup účinku je rychlý za méně než jednu minutu, trvání účinku je krátké, 10 až 15 minut, což vede k dobré kontrolovatelnosti.

Ustáleného stavu je dosaženo po 15 minutách při kontinuální i.v. infuzi, nebo

po 2-5 minutách po infuzi nasycovací dávky (možné i jako bolus) (Nasrollahi-Shirazi et al. 2016; DiPiro 2010; Alpert et al. 2014; Chow et al. 1996; Metoprolol SmPC).

Proč je kardioselektivita důležitá? U pacientů v kritickém stavu „je důležité snížit srdeční frekvenci, aby se minimalizovala spotřeba kyslíku a zároveň se zachovala srdeční kontraktilita“, upřesňuje profesor Pürerfellner. Landiolol jako inovativní molekula beta-blokátoru má omezený účinek na Ca^{2+} a Na^+ proudy během akčního potenciálu v kardiomyocytech, „což umožňuje stabilitu tepového objemu a krevního tlaku“. Cévy a průdušky je třeba rozšířit, aby pacient dostával maximální množství kyslíku. „To vše je možné s landiololem díky selektivní blokádě srdečních β_1 -receptorů“. Landiolol je proto zvláště výhodný pro pacienty s renálním selháním (rychlá inaktivace, bez nutnosti úpravy dávky), poruchou funkce jater (CYP450 se neúčastní metabolismu) a plicními komorbiditami (prevence bronchokonstrikce) (Balik et al. 2018; SmPC Rapibloc). Mezi další výhody patří chybějící potenciál tolerance a absence rebound fenoménu při použití landiololu (Nasrollahi-Shirazi et al. 2016).

Účinné snížení srdeční frekvence bez snížení krevního tlaku

Co říkají klinické údaje?

• Bezpečnostní profil: Prospektivní ob-

servační studie na přibližně 1100 pacientech se srdeční dysfunkcí prokázala nízkou míru nežádoucích účinků landiololu (5,6 %) a míru <1 % závažné bradykardie nebo hypotenze. Dobrý účinek na srdeční frekvenci (definovaný jako $\geq 20\%$ snížení) byl pozorován u téměř 80 % pacientů; z 888 pacientů dosáhlo 33,7 % kardioverze do sinusového rytmu, medián doby do kardioverze byl 14 hodin (Yamashita et al. 2019).

- Podobné účinky byly pozorovány ve studii J-Land zkoumající landiolol vs. digoxin; primární cílové parametry byly definovány jako srdeční frekvence (HR) <110 tepů/min a $>20\%$ snížení HR po dvou hodinách (Nagai et al. 2013). V tomto ohledu byl landiolol účinnější (48,0 % vs. 13,9 %) a bezpečnostní profil byl neutrální.
- U pacientů s akutním dekompenzovaným srdečním selháním (ADHF) vedl landiolol ke snížení srdeční frekvence ze 141 tepů/min (bpm) na 99 po šesti hodinách, aniž by došlo k významnému poklesu systolického krevního tlaku oproti výchozí hodnotě (Kakihana et al. 2020).
- U pacientů se sepsí a přetrvávající tachyarytmií byl landiolol srovnáván s antiarytmiky třídy I, II, III, IV a digitalisem. Multicentrická (54 nemocnic), otevřená, randomizovaná

kontrolovaná studie s landiololem ukázala vyšší podíl pacientů s nízkou srdeční frekvencí 60-94 tepů za minutu (55 % vs. 33 %) po 24 hodinách a nižší podíl pacientů s novými nástupem arytmií po 168 hodinách (9 % vs. 25 %) (Kakihana et al. 2020).

Guidelines: Krátkodobě působící beta-blokátory jsou vhodnější při hemodynamické nestabilitě

Jak byly tyto poznatky začleněny do současných guidelines, bylo tématem přednášky prof. MUDr. Zlatka Frase, z oddělení cévních chorob Lékařského univerzitního centra v Lublani ve Slovinsku. Evropská asociace pro srdeční rytmus (EHRA) například doporučuje kardioverzi pro akutní léčbu kriticky nemocných pacientů s arytmií a hemodynamickou nestabilitou. U hemodynamicky stabilních pacientů jsou doporučovány betablokátory, v případě rizika hemodynamické nestability „mohou být preferovány krátkodobě působící betablokátory“ (Borioni et al. 2019). ESC guidelines pro léčbu fibrilace síní (FS) publikované v roce 2020 zase doporučují jako léčbu první volby betablokátory, diltiazem nebo verapamil u LVEF ≥ 40 %; beta-blokátory a/ nebo digoxin se doporučují ke kontrole srdeční frekvence u pacientů s FS s LVEF < 40 %; u pacientů s hemodynamickou nestabilitou nebo závažným snížením LVEF lze pro akutní kontrolu srdeční frekvence zvážit intravenózní podání amiodaronu (Hindricks et al.

2020). „Nejdůležitější věcí v těchto doporučených postupech je však první zařazení landiololu,“ zdůrazňuje slovinský expert. „Je to jediná látka s jasně doporučeným dávkováním u pacientů se srdeční dysfunkcí, konkrétně v dávkách 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ až 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Vyšší dávkování je samozřejmě možné bez srdeční dysfunkce.“

Prof. Frase pak pomocí kazuistiky ilustruje použití landiololu v klinické praxi. 82letá pacientka s četnými pre-

Landiolol je inovativní, vysoce selektivní antagonistu β_1 -adrenergických receptorů s nejvyšší receptorovou selektivitou ze všech betablokátorů, krátkým poločasem a nízkým distribučním objemem.

existujícími vaskulárními chorobami, komorbiditami (včetně anamnézy plicního edému během infuze amiodaronu) a polyfarmaky má paroxysmální FS. Intervence spočívá v podání landiololu v dávce 1–7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Po téměř šesti hodinách došlo u pacientky ke kardioverzi do sinusového rytmu, cílové HR bylo dosaženo „poměrně rychle“ a při propuštění byla pacientka

hemodynamicky stabilní. „Landiolol byl velmi účinný a v této situaci to byl jednoznačně lék první volby,“ shrnuje prof. Frase.

Landiolol

Landiolol je indikován při supraventrikulární tachykardii a k rychlé kontrole komorové frekvence u pacientů s fibrilací síní nebo flutterem síní v perioperačních, pooperačních nebo jiných situacích, kdy je žádoucí krátkodobá kontrola komorové frekvence krátkodobě působící látkou. Je také indikován u nekompensované sinusové tachykardie, kde podle názoru lékaře rychlá srdeční frekvence vyžaduje specifický zásah. U pacientů s poruchou funkce levé komory (< 40 %) byly použity nižší dávky počínaje 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Co si odnést z ESC guidelines

- Landiolol je jediný beta-blokátor se specifickou doporučenou dávkou pro pacienty se srdeční dysfunkcí a akutní AF.
- Landiolol má doporučení třídy I: důkaz a/nebo všeobecná shoda, že daný postup nebo léčba je přínosná, užitečná a účinná, přípravek je proto doporučen nebo indikován.
- Naproti tomu amiodaron má třídu IIb, což znamená, že užitečnost/účinnost je méně podložena důkazy/názory. Lék lze zvážit u pacientů s hemodynamickou nestabilitou a závažně sníženou LVEF pro akutní kontrolu srdeční frekvence.

Reference

Alpert JS et al. [2014] AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Card*, 64(21).

Balik M et al. [2018] Landiolol for managing post-operative atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl*, 20(Suppl A):A10-A14.

Borioni G et al. [2019] Management of Arrhythmias and Cardiac Electronic Devices in the Critically Ill and Post Surgery Patient. *Europace*, 21, 7-8.

Chow MS [1996] Intravenous amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *Ann Pharmacother*, 30(6):637-43.

DiPiro JT [2010] Concepts in Clinical Pharmacokinetics. Lesson 1: Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 1-19. ASHP.

Hindricks G et al. [2021] ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in

collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and 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. *Eur Heart J*, 42(5):373-498.

Kakihana Y [2020] Efficacy and safety of landiolol, an ultra-shortacting β_1 -selective antagonist, for treatment of sepsis-related tachyarrhythmia (J-Land 3S): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 8(9):863-872.

Matsui Y et al. [2019] Effects of Intravenous Landiolol on Heart Rate and Outcomes in Patients with Atrial Tachyarrhythmias and Acute Decompensated Heart Failure: A Single-Center Experience. *Drugs - Real World Outcomes* 6, 19-26

Metoprolol SmPC [2019] Available from mri.cts-mrp.eu/human/downloads/DE_H_3584_001_FinalSPC.pdf

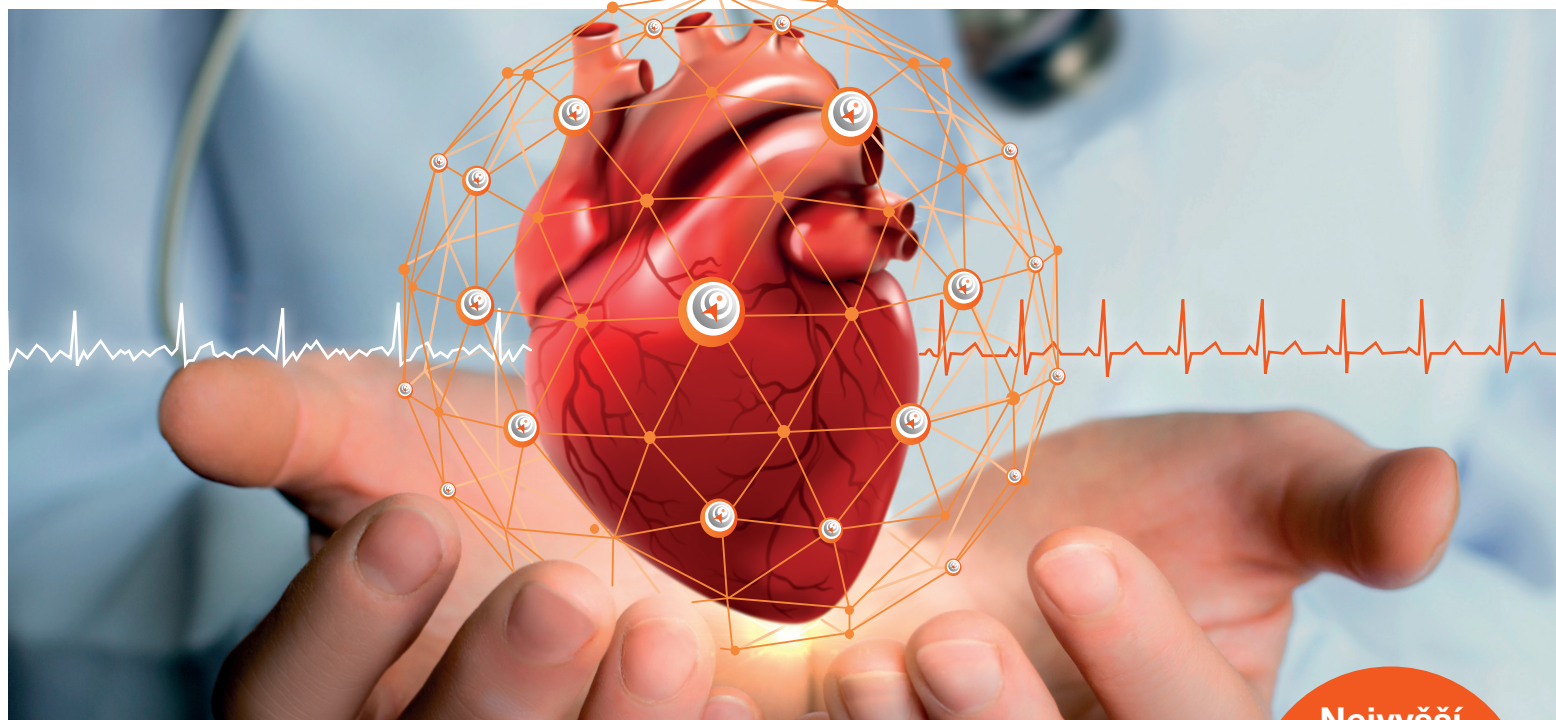
Nagai R et al. [2013] Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β_1 -selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). *Circ J*, 77(4):908-16.

Nasrollahi-Shirazi S et al. [2016] Comparison of the β -Adrenergic Receptor Antagonists Landiolol and Esmolol: Receptor Selectivity, Partial Agonism, and Pharmacochaperoning Actions. *J Pharmacol Exp Ther*, 359(1):73-81.

SmPC Rapibloc [2017] Available from https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_3368_002_FinalSPC.pdf

Yamashita T et al. [2019] A prospective observational survey on landiolol in atrial fibrillation/flutter patients with chronic heart failure - AF-CHF landiolol survey. *J Cardiol*, 74(5):418-425.

Rychlá kontrola srdeční frekvence s kardioprotektivním účinkem¹



Mimořádně rychlá kontrola komorové frekvence u pacientů se SVT a FiS¹

1. linie léčby u pacientů s kardiální dysfunkcí²

- **Limitovaný účinek** na krevní tlak a inotropii^{3,6}
- **Možno podávat s opatrností u pacientů s bronchokonstrikcí** na rozdíl od jiných neselektivních betablokátorů^{1,5}
- **Příznivý bezpečnostní profil** pro pacienty s renálními a hepatálními komorbiditami^{1,4}

Nejvyšší
kardio-
selektivita

B1:B2
255:1^{1,5}

Zkrácená informace o léčivém přípravku: Rapibloc 300 mg prášek pro infuzní roztok. Jedna injekční lahvička obsahuje landiolol – hydrochlorid 300 mg, což odpovídá landiololu 280 mg. Po rekonstituci jeden ml obsahuje 6 mg landiolol-hydrochloridu. Rapibloc nesmí být podáván bez rekonstituce. **Terapeutické indikace:** Supraventrikulární tachykardie a pro rychlou kontrolu komorové frekvence u pacientů s fibrilací síní nebo flutterem síní v perioperačním a pooperačním stavu nebo za jiných okolností, kdy je žádoucí krátkodobá kontrola komorové frekvence krátkodobě působícím agens. Nekompenzační sinusová tachykardie, pokud si podle úsudku lékaře vyžaduje rychlá srdeční frekvence specifickou intervenci. Landiolol není určen k léčbě chronických stavů. **Dávkování a způsob podání:** Landiolol je určen k intravenóznímu podání, kvalifikovaným zdravotníkem a titrace dávky je individuální. Obvykle zahájena infuzí rychlostí 10 - 40 mikrogramů/kg/min, čímž je dosaženo účinku způsobujícího snížení srdeční frekvence během 10 - 20 min. Pokud je vyžadován rychlý nástup účinku snížení srdeční frekvence (do 2 až 4 min), lze zvážit nasycovací dávku 100 mikrogramů/kg/min po dobu 1 min s následnou kontinuální intravenózní infúzí 10–40 mikrogramů/kg/min. U pacientů se srdeční dysfunkcí se mají používat nižší zahajovací dávky. Udržovací dávka se může po omezenou dobu zvýšit až na 80 mikrogramů/kg/min, pokud to kardiovaskulární stav pacienta vyžaduje a umožňuje a není překročena maximální denní doporučená dávka, což je (landiolol hydrochlorid 57,6 mg/kg/den (např. infuze 40 mikrogramů/kg/min po dobu 24 hodin). Konverzní vzorec pro kontinuální intravenózní infuzi (mikrogramy/kg/min na ml/h (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml). Cilová dávka (mikrogramy/kg/min) x tělesná hmotnost (kg)/100 = infuzní rychlost (ml/h). (Přehledná tabulka úplné SPČ). Volitelné podání bolusu u hemodynamicky stabilních pacientů: Konverzní vzorec ze 100 mikrogramů/kg/min na ml/h (Rapibloc 300 mg/50 ml = 6 mg/ml). Infuzní rychlost nasycovací dávky (ml/h) po dobu 1 minuty = tělesná hmotnost (kg). V případě nežádoucích účinků má být dávka landiololu snížena nebo je třeba infuzi přerušit a pacienti mají dostat příslušnou lékařskou péči. V případě hypotenze a bradykardie je možné podávání landiololu obnovit v nižší dávce poté, co se krevní tlak nebo srdeční frekvence vrátily na přijatelnou úroveň. U pacientů s nízkým systolickým krevním tlakem je při úpravě dávky a během udržovací infuze nutná zvláštní opatrnost. Přejechod na alternativní léky: Po dosažení požadované kontroly srdeční frekvence a stabilního klinického stavu může být pacient převeden na alternativní léčivé přípravky (jako jsou perorální antiarytmika). Dávkování landiololu může být sníženo a postupně přerušeno. Zvláštní skupiny pacientů: Starší pacienti (≥ 65 let) a pacienti s poruchou funkce ledvin nevyžadují úpravu dávkování, landiolol se má používat s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů se všemi stupni poruchy funkce jater se doporučuje opatrné dávkování počínaje nejnižší dávkou. Srdeční dysfunkce: U pacientů s poruchou funkce levé komory (LVEF <40%, CI <2,5 l/min/m², NYHA 3-4), po kardiologickém operaci, během ischemie nebo při septických stavech, byly pro dosažení kontroly srdeční frekvence používány nízké dávky (1–10 µg/kg/min, zvyšující se postupně za důkladného sledování krevního tlaku. Pokud je to nutné a kardiovaskulární stav pacienta to dovozuje, je možné při pečlivém monitoringu hemodynamických funkcí zvážit další zvýšení dávky. Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost landiololu u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla dosud stanovena. **Způsob podání:** Rapibloc musí být před podáním rekonstituován a použit ihned po otevření, nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky a výjimkou roztoků používaných k rekonstituci. Landiolol má být podáván intravenózně přes centrální infuzi nebo periferní infuzi a nemá být podáván pomocí stejné infuze s jinými léčivými přípravky. U landiololu se na rozdíl od jiných beta-blokátorů neobjevuje tachykardie jako reakce na náhlé ukončení podávání po 24 hodinách kontinuální infuze. Nicméně, pacienti mají být pečlivě sledováni, pokud má být podávání landiololu přerušeno. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, těžká bradykardie (puls méně než 50 tepů za minutu), Sick sinus syndrom, těžké poruchy vodivosti atrioventrikulárního (AV) uzlu (bez kardiostimulátoru); AV blokáda 2. nebo 3. stupně, kardiogenní šok, těžká hypotenze, dekompenzované srdeční selhávání, pokud je považované za nesouvisící s arytmií, plicní hypertenze, neléčený feochromocytom, akutní astmatický záchvat, těžká, nekontrolovaná metabolická acidóza. **Zvláštní upozornění:** Landiolol má být používán s opatrností u diabetiků nebo v případě hypoglykémie. Doporučuje se průběžné monitorovat krevní tlak a EKG u všech pacientů. Beta-blokátory je třeba se vyhnout u pacientů se syndromem preexcitace v kombinaci s fibrilací síní – riziko fibrilace komor. Současné podávání landiololu s verapamilem nebo diltiazemem u pacientů s abnormalitami atrioventrikulárního vedení se nedoporučuje. Beta-blokátory mohou zvýšit počet a trvání anginózních záchvatů u pacientů s Prinzmetalovou anginou, neselektivní beta-blokátory se nedoporučují, u selektivních je třeba dbát zvýšené opatrnosti. S opatrností u pacientů s (preexistujícími) srdečním selháním, nebo pokud je pacient hemodynamicky nestabilní nebo užívá jiné léky, které snižují periferní resistenci, komorové plnění, kontraktilitu myokardu nebo šíření elektrického impulsu v myokardu. Při prvních známkách nebo příznacích dalšího zhoršování se nemá dávka zvyšovat, pokud je to nezbytné má být podávání landiololu přerušeno. Beta blokátory mají být používány u pacientů s feochromocytomem s velkou opatrností a pouze po předchozí léčbě blokátory alfa-receptorů. Pacienti s bronchospastickým onemocněním by zpravidla neměli dostávat beta-blokátory, landiolol může být s opatrností u těchto pacientů používán. V případě bronchospasmu musí být infuze okamžitě ukončena, a pokud je to nutné, je třeba podat beta-2 agonistu. U pacientů s poruchami periferního oběhu podávat landiolol s velkou opatrností. Beta-blokátory mohou zvýšit jak citivost vůči alergenům, tak i závažnost anafylaktických reakcí. Pacienti užívající beta-blokátory nemusí reagovat na obvyklé dávky epinefrinu, používané k léčbě anafylaktické reakce. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Antagonisté vápníku, jako jsou deriváty dihydropyridinu (například nifedipin), mohou zvýšit riziko hypotenze. Podávání landiololu je třeba opatrně titrovat při současném podávání s verapamilem, diltiazemem, antiarytmiky první třídy, amiodaronem nebo přípravky na bázi náprstníku. Landiolol nemá být používán současně s verapamilem nebo diltiazemem u pacientů s abnormalitami atrioventrikulárního vedení. Současné užívání landiololu a inzulinu nebo perorálních antidiabetik může ovlivnit účinek na snížení hladiny cukru v krvi. Anesteziozoolog má být informován, že pacient dostává kromě landiololu i beta-blokátory. Kombinace landiololu s gangliovými blokátory může zvýšit hypotenzní účinek. NSAID mohou snížit hypotenzní účinky beta-blokátorů. Zvláštní opatrnosti je třeba při současném používání floketaminu nebo amisuclidu s beta-blokátory. Současné podávání landiololu s tricyklickými antidepresivy, barbituráty a fenothiaziny nebo antihypertenzivy může zvýšit účinek na snížení krevního tlaku. Když se sympatomimetika, která působí jako agonisté betaadrenergických receptorů, podávají současně s landiololem, mohou působit proti jeho účinkům. Přípravky způsobující snížení hladiny katecholaminů (např. reserpin, klonidin, dexmedetomidin) mohou mít při současném podávání s beta-blokátory zesilující účinek. Současné používání klonidinu a beta-blokátorů zvyšuje riziko „rebound“ hypertenze. V průběhu infuze landiololu podáván intravenózně heparin u pacientů podstupujících kardiovaskulární operaci, došlo k 50% poklesu hladiny landiololu v plazmě. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání landiololu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Pokud se považuje léčba landiololem za nezbytnou, je třeba monitorovat uteroplacentární průtok krve a růst plodu. Novorozenecké musí být pečlivě monitorovány. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/ přerušit podávání landiololu. Nebylo prokázáno, že by měl landiolol vliv na plodnost. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější pozorovaným nežádoucím účinkem landiololu byla hypotenze a bradykardie. **Poděření na nežádoucí účinky hlasse na adresu:** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Seznam pomocných látek:** Mannitol (E421), roztok hydroxidu sodného (k úpravě pH). **Doba použitelnosti:** 3 roky. Chemická a fyzikální stabilita před použitím po rekonstituci byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. **Zvláštní opatření pro uchování:** přípravek nevyžaduje. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amomed Pharma GmbH Leopold-Üngar-Platz 2, 1190 Viedeň, Rakousko. **Registrační číslo:** 58/487/14-C. **Datum revize textu:** 4. 11. 2022. **Léčivý přípravek je během hospitalizace hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se s úplným souhrnem údajů o přípravku.**

Vysvětlivky: SVT – Supraventrikulární tachykardie, FiS – Fibrilace síní

Literatura: 1. SPC Rapibloc® 300 mg prášek pro infuzní roztok: Datum revize textu: 4. 11. 2022. 2. Hindriks G., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal (2020) 00, 1-126. 3. Shibata et al. Direct Effects of Esmolol and Landiolol on Cardiac Function, Coronary Vasoreactivity, and Ventricular Electrophysiology in Guinea-Pig Hearts. J Pharmacol Sci 118, 255 – 265 (2012). 4. Yokoyama H. (2016) Stabilization in Off-Pump Coronary Artery Bypass. Springer Tokyo Heidelberg New York Dordrecht London © Springer Japan. 5. European Heart Journal Supplements (2018) 20 (Supplement A), A1-A24. 6. Krumpal G., et al. Bolus application of landiolol and esmolol: comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in a healthy caucasian group. Eur J Clin Pharmacol 2017;73: 417-428.