

Терапевтична стратегия при артериална хипертония – фокус върху бета-блокери

Е. Димитрова

Национална кардиологична болница, София

Артериалната хипертония е най-често срещаното сърдечно-съдово заболяване в ежедневната практика и остава водеща причина за смърт в развитите държави. Ползата от понижаването на артериалното налягане е категорично доказана, като за достигане на препоръчаните от ръководствата стойности при повечето пациенти се налага използване на комбинация от медикаменти. Бета-блокери продължават да заемат ключово място в терапията на артериалната хипертония и са особено подходящи при изолирана диастолна хипертония и при придружаваща коронарна артериална болест, сърдечна недостатъчност, аритмии, хипертрофична кардиомиопатия, аортна дисекция и някои по-редки състояния.

Ключови думи: артериална хипертония, антихипертензивна терапия, терапевтична стратегия, бета-блокери

Treatment Strategy in Arterial Hypertension – Focus on Beta-Blockers

E. Dimitrova

National Heart Hospital, Sofia

Hypertension is the most common cardiovascular disease in everyday clinical practice and remains a leading cause of death in developed countries. The benefits of blood pressure lowering have been well established, but in order to achieve the guideline-recommended blood pressure targets most patients need a combination of medications. Beta-blockers are still considered a cornerstone in the treatment of hypertension and they are particularly appropriate for isolated diastolic hypertension and in hypertensive patients with concomitant coronary artery disease, heart failure, arrhythmias, hypertrophic cardiomyopathy, aortic dissection and some less common clinical entities.

Keywords: hypertension, antihypertensive therapy, treatment strategy, beta-blockers

Въведение

Артериалната хипертония (АХ) се дефинира като офисни стойности на систолното артериално налягане (САН) ≥ 140 mmHg и/или стойности на диастолното артериално налягане (ДАН) ≥ 90 mmHg. По данни от 2015 г. от АХ страдат 1,13 милиарда души по света, като в резултат на застаряването на населението, заседналият начин на живот и повишаването на телесната маса се очаква

честотата ѝ да продължи да се увеличава и към 2025 г. да засяга 1,5 милиарда души. Това отговаря на честота на АХ при възрастните около 30-45%. С напредването на възрастта тази честота се увеличава и при лица над 60 години АХ се установява при повече от 60%. (1,2) В световен мащаб повишеното АН е водещ фактор за преждевременна смърт, като по данни от 2015 г. то е причина за почти 10 милиона смъртни случая и

Alotendin®

bisoprolol/amlodipine

таблетки 5mg/5mg x30 броя, 5mg/10mg x30 броя, 10mg/5mg x30 броя



**ВСЕКИ СЛЕДВАЩ
МИГ Е НЕПОВТОРИМ!**

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Моля прочетете кратката характеристика на продукта преди да предпишете Alotendin®. Дата на последно одобрена КХП: 28. 07. 2021 г. Alotendin® е запазена търговска марка на EGIS Pharmaceuticals PLC BG 21 ALO 006 PA/ИАЛ-55344-19.11.2021 г.

За повече информация: ТП ЕГИС Фармасютикълс
гр. София, ул. „Ал. Жендов“ №6, ет. 6, Тел.: 02/987 60 40, www.egis.bg, www.egis.space



над 200 милиона човеко-години живот в инвалидност. Около 70% от тази смъртност и инвалидност се дължат на САН ≥ 140 mmHg и са за сметка на исхемична болест на сърцето, хеморагичен и исхемичен мозъчен инсулт. (3) Като офисното, така и извънофисното АН показват връзка с честотата на сърдечно-съдовите събития (хеморагичен и исхемичен инсулт, миокарден инфаркт, внезапна смърт, сърдечна недостатъчност, периферна артериална болест), крайния стадий на хронично бъбречно заболяване, възникването на предсърдно мъждене и деменция. (1,4) Освен това е добре известно, че АХ рядко се среща изолирано и обикновено е в комбинация с други сърдечно-съдови рискови фактори като дислипидемия и нарушен въглехидратен толеранс. (5) Това струпване на рискови фактори води до мултиплициране на сърдечно-съдовия риск, поради което при всеки пациент с АХ са изключително важни комплексната оценка на цялостния сърдечно-съдов риск и стремежът за модифицирането му.

Ползите от контрола на АН са доказани в множество рандомизирани клинични проучвания. Има данни, че медикаментозната редукция на САН с 10 mmHg води до значимо намаляване на всички големи сърдечно-съдови събития с 20%, общата смъртност с 13%, инсулта с 27%, исхемичната болест на сърцето със 17% и сърдечната недостатъчност с 28%. Тези ползи са независими от изходното АН, нивото на сърдечно-съдовия риск, коморбидностите, възрастта, пола и етническата принадлежност. (1,6) От друга страна, въпреки напредъка в диагностиката и терапията на АХ, по-малко от половината хипертоници знаят за заболяването си и макар повечето да получават антихипертензивна терапия, едва 32,5% от тях постигат контрол на АН. (2)

Стратегии за контрол на АН

АН може да бъде понижено чрез две основни стратегии: промяна в начина на живот и/или медикаментозна терапия. В практиката се прилагат и някои базирани на устройства терапии, но те са по-слабо подкрепени от доказателствата. При повечето пациенти с АХ се налага започване на медикаментозна терапия в допълнение към мерките за промяна в начина на живот. Решението за започване на терапия се базира на изходните стойности на АН, от една страна, и сърдечно-съдовия риск и наличието на хипертонично органно увреждане, от друга. При всички пациенти се цели първо понижаване на АН до $<140/90$ mmHg, а ако лечението се понася добре, при повечето пациенти се препоръчват таргетни стойности $130/80$ mmHg или по-ниски. При по-възрастни пациенти (>65 години) таргетните стойности на САН трябва да бъдат между 130 и 140 mmHg, а на ДАН

<80 mmHg. При лекувани пациенти САН не трябва да бъде <120 mmHg. (1)

При избора на медикаментозна терапия в съображение влизат петте основни класа антихипертензивни медикаменти – АСЕ-инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери, бета-блокери, калциеви антагонисти и диуретици. Всички те имат специфични противопоказания и употребата им се предпочита при определени съпътстващи състояния. Има и някои други класове медикаменти (алфа-блокери, централнодействащи медикаменти и други), които обаче са по-слабо проучени или с по-висок риск за нежелани реакции, поради което те могат да бъдат полезно допълнение към терапията, но не се препоръчват като първи избор. Важно е да се подчертае, че съвременните препоръки дават предимство на началната комбинирана терапия, като единствено при пациенти с нисък сърдечно-съдов риск и степен 1 АХ (САН <150 mmHg) или при много възрастни или немощни („frail”) пациенти следва да се обсъжда монотерапия. (1)

Фармакологични свойства на бета-блокерите

Бета-блокерите (ББ) навлизат в практиката след 1960 г. и представляват хетерогенна група медикаменти, които се различават по селективност към β -рецептора, липофилност, мембрано-стабилизиращи свойства, вазодилатиращи свойства, мощност и продължителност на действие. Въпреки изброените разлики всички ББ ефективно понижават стойностите на АН. Все още съществуват някои неясноти, касаещи точните механизми, по които се осъществява този ефект, но определено водещо място заема блокирането на β_1 -рецепторите. Блокирането на β_2 -рецепторите няма антихипертензивен ефект и изглежда, че в известна степен може да намали ефекта на β_1 -блокадата, вероятно чрез инхибиране на вазодилаторната активност на базално циркулиращия адреналин. Други възможни механизми, водещи до понижаване на АН, са:

- намаляване на сърдечния дебит основно чрез намаляване на сърдечната честота;
- периферното съдово съпротивление леко се повишава, особено при приложение на неселективни ББ; при ББ с алфа-блокираща активност (карведилол, лабеталол) се наблюдава по-слаб ефект върху сърдечната честота, но намаляването на периферното съдово съпротивление има допълнителен хипотензивен ефект;
- увеличена чувствителност на барорецепторите (генериране на инхибиторни импулси при по-ниски нива на АН);

- потискане на рениновата активност на ниво юкстагломеруларен апарат в бъбрека и оттам на системата ренин-ангиотензин-алдостерон;
- повлияване на централната нервна система (потискане на централната симпатикова активност);
- ефект върху пресинаптичните β_2 -рецептори с намалено освобождаване на норадреналин;
- увеличена концентрация на вазодилаторни простагландини;
- увеличена секреция на предсърден натриуретичен пептид (ANP);
- атенюиране на пресорния отговор към катехоламините при натоварване и стрес. (7)

В зависимост от свойствата си ББ се разделят на три генерации (таблица 1). Според отношението β_1/β_2

селективност представителите се подреждат в следния ред: пропранолол < карведилол < атенолол < метопролол < бетаксоллол < бизопрлол. (8) По-нови данни сочат, че небиволол има най-висока селективност спрямо останалите ББ, като той допълнително води до увеличена бионаличност на азотен оксид (NO) с последваща ендотел-зависима вазодилатация, което го прави особено подходящ за лечение на артериална хипертония. (9) Допълнително някои ББ като небиволол и буциндолол притежават т.нар. вътрешна симпатикомиметична активност (ISA), която представлява парциален агонистичен ефект при свързване с адренергичните рецептори и води до по-малка редукция на сърдечната честота и сърдечния дебит в сравнение с ББ без ISA.

Таблица 1. Генерации бета-блокери според свойствата им

Генерация	Свойства	Представители
Първа	Неселективни без допълнителни свойства	Пропранолол Тимолол
Втора	β_1 -селективни без допълнителни свойства	Атенолол Метопролол Бизопрлол
Трета	Неселективни с допълнителни свойства (α -блокираща активност и др.)	Карведилол Лабеталол
	β_1 -селективни с допълнителни свойства (вазодилатация, антиоксидантна активност)	Небиволол

Една от причините, поради които ББ вече не се препоръчват като медикаменти от първа линия в антихипертензивната терапия, е техният неблагоприятен метаболитен профил и ефектите им върху липидния и глюкозния метаболизъм, които се свързват с увеличеното периферно съдово съпротивление и намаления кръвоток към периферните тъкани. Това важи за традиционните ББ, но не и за високоселективните β_1 -блокери и за тези с вазодилатативен ефект. Като цяло при липса на съпътстващи заболявания или други индикации за приложението им (коронарна артериална болест, сърдечна недостатъчност, аритмии, хипертрофична кардиомиопатия, аортна дисекция и някои по-редки състояния) те не трябва да се използват при болни с метаболитен синдром или с висок риск за поява на диабет, особено в комбинация с тиазиден диуретик. (10) Освен това традиционните ББ са по-малко ефективни по отношение намаляването на централното аортно налягане в сравнение с други антихипертензивни медикаменти. В подпроучването SAFE беше доказано, че при еднаква редукция на брахиалното АН атенолол $\pm$ диуретик води до по-малка

редукция на централното аортно налягане в сравнение с амлодипин $\pm$ АСЕ-инхибитор, като за този ефект се обсъждат различни механизми. (11) Това вероятно в голяма степен обяснява и резултатите от основното проучване ASCOT, където атенолол $\pm$ диуретик води до по-малка редукция на сърдечно-съдовите събития в сравнение с амлодипин $\pm$ АСЕ инхибитор. (12) В частност повишеното централно аортно налягане е свързано с повишен риск от инсулт, което може да обясни защо остатъчният риск за инсулт е по-висок при традиционните ББ. Данни от други проучвания сочат, че терапията, базирана на ББ, е по-малко ефективна по отношение регресията на левокамерната хипертрофия, каротидната дебелина интима-медия (IMT) и ремоделирането на малките артерии. (13,14) Докато различни други класове антихипертензивни медикаменти водят до намаляване на плазмените нива на мозъчния натриуретичен пептид (BNP), който е сурогат за редукция на централното аортно налягане и левокамерното теледиастолично налягане, при терапия с ББ нивата на BNP се увеличават въпреки сходна редукция на брахиалното налягане. (15)

Вазодилатативните ББ (карведилол, лабеталол, небиволол) понижават периферното съдово съпротивление и намаляват АН, като запазват сърдечния дебит. Ползите от периферната вазодилатация се свързват и с намаляване на пред- и следнатоварването, липса на странични ефекти върху липидния и глюкозния метаболизъм и вероятно подобряване на съдовото ремоделиране с намаляване на централното аортно налягане. Ето защо тези ББ изглеждат са по-подходящи за лечение на артериална хипертония от традиционните. (10) Трябва да се има предвид още, че неселективните ББ имат по-слаб антихипертензивен ефект от селективните, защото блокадата на β_2 -рецептора намалява вазодилатиращия им ефект. Най-мощен антихипертензивен ефект имат високоселективните ББ като бизопролол, който води до по-ефективна редукция на АН от атенолол и метопролол. (16)

Бета-блокери при изолирана диастолна и систолна хипертония

Още от Фрамингамското проучване е известно, че младата възраст, мъжкият пол и наднорменото тегло са предиктори за развитие на изолирана диастолна хипертония. (17) При млади пациенти с наднормено тегло се установяват ендотелна дисфункция и свръхактивност на симпатиковата нервна система и системата ренин-ангиотензин-алдостерон, които причиняват увеличено периферно съдово съпротивление. Активацията на симпатикуса води и до увеличаване на минутния обем с 20%. Именно тези патофизиологични механизми са предпоставка за приложението на ББ при млади хипертоници. (10) Освен това има данни, че при тази група пациенти началната терапия със селективен ББ е по-добра за редуциране на коронарните събития, отколкото тази с диуретик и плацебо, и поне толкова добра, колкото терапията с АСЕ инхибитор. (18) За сравнение, при възрастните пациенти е характерно наличието на изолирана систолна хипертония, която обикновено възниква de novo в резултат на намаляване на съдовия къмплайнс, а изброените по-горе механизми имат по-малко значение. (17) Някои селективни ББ (бизопролол) увеличават съдовия къмплайнс, поради което имат изразен антихипертензивен ефект при възрастни, сравним с този на нифедипин. (19)

Бета-блокери при АХ и коронарна артериална болест

ББ са медикаменти на избор при пациенти с АХ и придружаваща коронарна артериална болест – стабилна ангина пекторис (САП) или остър коронарен синдром (ОКС). При САП основен момент в патогенезата е не-

съответствието между кислородните нужди и кислородната доставка на миокарда. Кислородните нужди се определят от сърдечната честота, контрактилитета и интрамиокардното напрежение, което зависи от пред- и следнатоварването. Кислородната доставка зависи от диастолния кръвоток и вазомоторния тонус. ББ намаляват кислородната консумация на миокарда чрез намаляване на сърдечната честота, контрактилитета и следнатоварването. В същото време те подобряват диастолния кръвоток чрез удължаване на времето на диастолата и намаляване на външното притискане на коронарните артерии поради намалената сила на контракция. Така те допринасят както за подобряване на качеството на живот чрез намаляване честотата на ангинозните пристъпи, така и за подобряване на прогнозата. Доказано е, че ангинозните епизоди намаляват с близо 60%, а общият исхемичен товар – с близо 80%. Този ефект е най-изразен, когато е постигната ефективна бета-блокада. (20) Важно е да се подчертае, че при пациенти с тежка ангина постигането на над 50% редукция на честотата на ангинозните пристъпи в рамките на 5-годишен период води до четирикратно по-ниска смъртност в сравнение с пациентите, при които не се постига такъв ефект. (21) Освен това ББ имат и антиатеросклеротичен ефект, като доказано намаляват скоростта на прогресия на отношението интима/медия в каротидите при асимптомни пациенти и намаляват честотата на големите сърдечно-съдови инциденти (обща смъртност, инфаркт и инсулт). (22)

При ОКС освен изброените по-горе кардиопротективни ефекти на ББ голямо значение имат и намаляването на риска за внезапна сърдечна смърт (намаление на камерните тахикардии, повишаване на прага на камерно мъждене, скъсяване на QT интервала), ограничаването на инфарктната зона при ранно приложение, намаляването на левокамерното ремоделиране, риска за сърдечна руптура, тромбоцитната адхезия и риска за реинфаркт (превенция на руптура на плаката и забавяне скоростта на кръвотока).

Кардиопротективните ефекти на ББ са налице както при ранно лечение, така и при вторична превенция. Макар и в ерата на реперфузионната терапия тези ефекти да са донякъде атенюирани, се запазва сигнификантната редукция на общата и сърдечно-съдовата смъртност, внезапната сърдечна смърт и реинфаркта. Не по-малко важна цел на терапията с ББ при ОКС е превенцията на постинфарктната сърдечна недостатъчност. (23) Ето защо ББ трябва да се включи възможно най-рано при ОКС, като според препоръките на Европейското кардиологично дружество при остър миокарден инфаркт

със ST елевация (STEMI) и липса на противопоказания той е показан при всички пациенти с наличие на сърдечна недостатъчност и/или левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$ (клас I индикация) и трябва да се вземе предвид като рутинна терапия при всички останали пациенти (клас IIa индикация). (24) При остър коронарен синдром без ST елевация и при липса на противопоказания ББ трябва да се продължи в острия фаза (клас I индикация), а като дългосрочна терапия е показан при всички пациенти със систолна левокамерна дисфункция или сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване $< 40\%$ (клас I индикация) и трябва да се вземе предвид при преживян миокарден инфаркт за редукция на общата и сърдечно-съдовата смъртност и сърдечно-съдовата заболеваемост (клас IIa индикация). (25) Важно е да се отбележи, че всички ББ са показани при коронарна артериална болест, но се предпочитат тези с висока $\beta 1$ -селективност, удължено действие и 24-часова бета-блокада, без ISA (23).

Бета-блокери при АХ и сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност (СН) с редуцирана фракция на изтласкване ББ упражняват своите кардиопротективни ефекти чрез блокиране на $\beta 1$ -рецепторите. Големи клинични проучвания с карведилол, бисопролол и метопролол сукцинат, които са ББ без ISA, показват намаляване на общата смъртност със средно 35%. (26-28) Високоселективният ББ небиволол е проучен при възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност в изследването SENIORS, където се установява значима редукция на първичната крайна точка (обща смъртност и сърдечно-съдови хоспитализации) с 14%, но понижението само на общата смъртност е не-сигнификантно. (29) Това вероятно може да се обясни с наличието на ISA и значимо по-малкото понижение на сърдечната честота. СН е често срещана коморбидност при АХ, като нерядко представлява усложнение на нелекувана или зле лекувана АХ. Доказано е, че контролът на АН има голямо значение за редукцията на риска за настъпване на СН и хоспитализация за СН. На базата на наличните доказателства Европейското кардиологично дружество препоръчва при пациенти със СН с редуцирана фракция на изтласкване антихипертензивната терапия да включва ББ (клас I индикация), като прагът за започване на терапия не се различава от препоръките за останалите пациенти. (1)

Заклучение

ББ представляват хетерогенна група медикаменти, които се различават по своята селективност и свойства. Те ефективно понижават АН и представляват

незаменима част от комбинираната терапия на АХ. Новите генерации високоселективни ББ преодоляват някои от неблагоприятните хемодинамични и метаболитни ефекти на своите предшественици, като в същото време запазват ефекта си върху активираната симпатikusова нервна система и системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Макар и вече да не се препоръчват като първи избор за лечение на АХ, те са особено подходящи за млади пациенти с изолирана диастолна хипертония, както и при придружаваща коронарна артериална болест, сърдечна недостатъчност, аритмии, хипертрофична кардиомиопатия, аортна дисекция и някои по-редки състояния.

Библиография:

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021-3104.
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310 (9): 959-968.
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017; 317 (2): 165-182.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360 (9349): 1903-1913.
5. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295 (2): 180-189.
6. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387 (10022): 957-967.
7. Prichard BNC, Cruickshank JM, Graham BR. Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. *Blood Pressure* 2001; 10: 366-386.
8. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13 (2): 123-126.
9. Gupta S, Wright HM. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther* 2008; 26 (3): 189-202.
10. Раев Д, Георгиев Б. Бета-блокери в лечението на артериалната хипертония. В: Бета-блокери в сърдечно-съдовия континуум. Арбилис, 2013.
11. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113 (9): 1213-1225.
12. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895-906.
13. Devereaux RB, Dahlöf B, Gerdts E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1456-1462.
14. Paliotti R, Ciullaa MM, Hennig M, et al. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or

- atenolol: an echoreflexivity study. *J Hypertens* 2005; 23: 1203-1209.
15. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M, et al. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1839-1844.
16. Neutel JM, Smith DH, Ram CV, et al. Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between antihypertensive agents. *Am J Med* 1993; 94 (2): 181-187.
17. Franklin SS, Pio JR, Wong ND, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111(9): 1121-1127.
18. Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol* 2007; 120 (1): 10-27.
19. Amabile G, Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial. *Eur Heart J*; 8 Suppl M: 65-9.
20. Георгиев С. Приложение на бета-блокери при болни със стабилен ангино пекторис. В: Бета-блокери в сърдечно-съдовия континуум. Арбилис, 2013.
21. Warren SG, Brewer DL, Orgain ES. Long-term propranolol therapy for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1976; 37 (3): 420-426.
22. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103 (13): 1721-1726.
23. Трендафилова Е. Бета-блокери и остър коронарен синдром. В: Бета-блокери в сърдечно-съдовия континуум. Арбилис, 2013.
24. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018; 39 (2): 119-177.
25. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 41 (14): 1289-1367.
26. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, 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; 106 (17): 2194-2199.
27. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9146): 9-13.
28. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 1999; 353 (9169): 2001-2007.
29. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. 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 (3): 215-225.