Folia Cardiologica 2014
tom 9, nr 3, strony 283–287
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 2353–7752

Beta-adrenolityki w praktyce klinicznej — przykładowe scenariusze stosowania

Beta-adrenolytics in clinical practice — examples of treatment scenarios

Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Beta-adrenolityki należą do klasy leków, w której można wyróżnić trzy generacje i kilka grup w obrębie generacji. W Polsce obecnie najczęściej stosuje się trzy beta-adrenolityki: bisoprolol, metoprolol i nebiwolol. W artykule przedstawiono przykładowe scenariusze kliniczne ukazujące sytuacje, w których są stosowane te beta-adrenolityki. Przedyskutowano najnowsze dane dotyczące ich porównania, które się ukazały w literaturze przedmiotu.

Słowa kluczowe: efekt klasy, bisoprolol, metoprolol CR/ZK, nebiwolol

(Folia Cardiologica 2014; 9, 3: 283–287)

Scenariusze kliniczne

Pacjent 1.

Biznesmen w wieku 38 lat, dotąd bez wywiadów chorobowych, nieleczony, zgłasza się do lekarza internisty w związku z przypadkowo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym (maks. wartości RR 160/100 mm Hg). W wywiadzie rodzinnym obciążenie hipercholesterolemią i nadciśnieniem tętniczym oraz choroba wieńcowa. Pacjent nie pali papierosów, odżywia się nieprawidłowo, z powodu obowiązków zawodowych rzadko uprawia sporty. W badaniu przedmiotowym RR wynosi 150/100 mm Hg, czynność serca jest miarowa — 90/min, pacjent ma nadwagę (wskaźnik masy ciała 29 kg/m^2). W badaniach dodatkowych stężenie cholesterolu całkowitego wynosi 250 mg/dl, cholesterolu frakcji LDL — 169 mg/dl, triglicerydów — 210 mg/dl, a cholesterolu frakcji HDL — 38 mg/dl; bez innych odchyleń od normy. **Zalecono:** zmianę stylu życia, zwiększenie aktywności fizycznej, modyfikację odżywiania, osiągnięcie wartości cholesterolu frakcji LDL poniżej 115 mg/dl oraz RR poniżej 140/90, odchudzenie; leki: nebiwolol 5 mg/dobę, rosuwastatyna 20 mg/dobę; oba leki rano; kontrolny lipidogram i 24-godzinny ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego za 3 miesiące.

Pacjent 2.

Urzędnik, 59-letni mężczyzna po zawale serca ściany bocznej przed 5 laty leczonym pierwotną angioplastyką wieńcową z implantacją dwóch stentów, z łagodną, pozawałową dysfunkcją lewej komory (frakcja wyrzutowa 48%), zgłasza się do lekarza rodzinnego po skierowanie do sanatorium. Od 4 lat nie był u lekarza. W wywiadzie hipercholesterolemia i nadciśnienie tętnicze. Dotąd pacjenta leczono: kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) 75 mg/dobę, metoprololem 2 × 50 mg/dobę, simwastatyną 20 mg/dobę, enalaprilem 2 × 10 mg/dobę. W badaniu przedmiotowym RR wynosi 130/80 mm Hg, a rytm serca — 65/min, bez zastoju w krążeniu małym. W badaniach dodatkowych stężenie cholesterolu całkowitego wynosi 180 mg/dl, a cholesterolu frakcji LDL — 108 mg/dl; bez innych odchyleń od normy. **Zalecono: modyfikację terapii** — ASA 75 mg, chinapril 20 mg — wieczorem, metoprolol ZK 95 mg, rosuwastatyna 40 mg — rano; kontrole badanie echokardiograficzne, kontrolny lipidogram i wizyta za 6 miesięcy.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

Tabela 1. Najszerzej zaakceptowany podział substancji beta-adrenolitycznych (źródło [1])

Generacja	Grupa	Charakterystyka	Przykłady
I	IA	Niekardioselektywne z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną	Oksyprenolol Pindolol
	IB	Niekardioselektywne bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej	Propranolol Nadolol
II	IIA	Kardioselektywne z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną	Acebutolol Celiprolol
	IIB	Kardioselektywne bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej	Atenolol Metoprolol
	IIC	Bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, o znaczącą podwyższonej kardioselektywności	Betaksolol Bisoprolol Metoprolol CR/ZK
III	III	Dodatkowe właściwości plejotropowe oraz działanie wazodylatacyjne	Karwedilol Nebiwolol

Pacjent 3.

Kobieta w wieku 68 lat, emerytowana nauczycielka, z wywiadem napadowego migotania przedsionków od 10 lat oraz utrwalonego migotania przedsionków od 5 lat, po dwóch nieskutecznych próbach ablacji w przeszłości, zgłasza się do kardiologa z powodu odczuwanych od niedawna kołatań serca, zwłaszcza w ciągu dnia. W obrazie echokardiograficznym lewy przedsionek jest powiększony. Pacjentka ma nadciśnienie tętnicze rozpoznawane od 20 lat. Brak innych odchyleń w stanie zdrowia. W badaniu przedmiotowym RR wynosi 145/90 mm Hg, akcja serca (ok. 110/min) jest całkowicie niemiarowa, bez zastoju w krążeniu małym. W badaniach dodatkowych wartości hormonów tarczycy i parametrów nerkowych są prawidłowe, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) — podwyższony współczynnik INR, stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosi 110 mg/dl; pozostałe badania bez odchyleń od normy. Dotąd pacjentkę leczono: karwedilolem 2 × 6,25 mg/dobę, perindoprilem 5 mg oraz acenokumarolem według wskaźnika INR. **Zalecono: modyfikację terapii** — riwaroksaban 20 mg/dobę, atorwastatyna 10 mg/dobę, telmisartan 40 mg/dobę, bisoprolol 10 mg/dobę; kontrolne 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera za miesiąc i ponowną wizytę.

Dobór leku beta-adrenolitycznego w konkretnych sytuacjach — dyskusja

W 2010 roku zespół ekspertów, hipertensjologów i kardiologów, na łamach czasopisma „Nadciśnienie Tętnicze" — organu Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) opublikował stanowisko na temat miejsca wazodylatacyjnych leków beta-adrenolitycznych w nadciśnieniu tętniczym i innych chorobach układu sercowo-naczyniowego [1]. Eksperci ci: prof. Andrzej Tykarski, prof. Danuta Czarnecka, prof. Stefan Grajek, prof. Krzysztof Narkiewicz, prof. Grzegorz Opolski, prof. Janina Stępińska, prof. Krystyna Widecka i autor tego artykułu, dość jednoznacznie sformułowali swoje poglądy na temat nowoczesnych beta-adrenolityków

W dokumencie tym przypomniano najbardziej uznaną obecnie klasyfikację beta-adrenolityków, dzielącą leki z tej grupy na trzy generacje, a niektóre spośród generacji na grupy znakowane literami alfabetu łacińskiego (tab. 1) [1]. W swoim stanowisku eksperci PTNT i kardiolodzy zwracali uwagę na szczególne zalety stosowania beta-adrenolityków wazodylatacyjnych, a więc tych sklasyfikowanych w obrębie III generacji — niekardioselektywnego karwedilolu oraz kardioselektywnego nebiwololu.

Wiadomo, że **nebiwolol** wyróżnia zdolność rozszerzenia naczyń w mechanizmie uwalniania endogennego tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) ze śródbłonka naczyń. Podkreśla się, że takie działanie: wazodylatacyjne, antyagregacyjne, antyoksydacyjne, a więc przeciwmiażdżycowe, ma szczególne zalety u osób młodszych, z perspektywą wieloletniego stosowania tego leku. Także u osób młodszych wazodylatacyjne właściwości nebiwololu pozwolą zapobiec ewentualnym działaniom niepożądanym tych leków, tak powszechnym w przypadku beta-adrenolityków I generacji oraz generacji IIA, jak też IIB. Beta-adrenolityk taki będzie korzystniej wpływał na tak zwane centralne ciśnienie tętnicze, lepiej od starszych leków wpłynie na podatność naczyń. Wreszcie, ponieważ efekt uwalniania NO ma charakter systemowy, być może dotyczy też ciał jamistych prącia, czym tłumaczy się potwierdzoną w wielu badaniach wyższość nebiwololu nad innymi beta-adrenolitykami w zakresie wpływu na erekcję. Nie dziwi zatem wybór nebiwololu u młodego mężczyzny z nowo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym i tachykardią (1. scenariusz kliniczny). Wiele mówi się również o wpływie

nebiwololu na receptor beta-3 w kontekście korzystnej modyfikacji metabolicznej. Substancje agonistycznie wpływające na receptor beta-3 są obecnie testowane jako nowe leki odchudzające. Być może zatem w przypadku nebiwololu nie obserwuje się tego, o czym donoszono w odniesieniu do starszych beta-adrenolityków — efektu wzrostu masy ciała po wielu latach terapii. Skąd ten nadzwyczajny w świecie beta-adrenolityków wpływ nebiwololu na uwalnianie NO ze śródbłonka naczyń?

W przywołanym wyżej dokumencie ekspertów, odnośnie nebiwololu, stwierdza się m.in.: *Nebiwolol jest lekiem oddziałującym zarówno na receptory beta-1 (adrenolityk), jak i beta-3 (adrenomimetyk). Poszukując odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób nebiwolol uwalnia NO ze śródbłonka naczyń [2], opisano kilka potencjalnych mechanizmów, ale od kilku lat szczególnie podkreśla się w piśmiennictwie zdolność tego leku do bezpośredniego pobudzania receptorów beta-3. Pobudzenie tego receptora w miokardium zwiększa dostępność NO dla serca, być może bezpośrednio przekładając się na efekt wazodylatacyjny w niektórych łożyskach naczyniowych [3]. Plejotropowe, antyoksydacyjne działanie nebiwololu powiązano również z korzystnym wpływem na wybrane markery dysfunkcji śródbłonka, a dodatkowo — na parametry endokrynne tkanki tłuszczowej [4].*

Eksperci w swoim dokumencie wspomnieli również o zasygnalizowanej przeze mnie kwestii potencjalnego wpływu nebiwololu na tkankę tłuszczową. Zwróćmy uwagę, że 39-latek w 1. scenariuszu klinicznym ma nadwagę na granicy z otyłością. W dokumencie z 2010 roku przeczytamy: *Wiedza farmakologiczna o nebiwololu przeszła istotną ewolucję w ciągu ostatniej dekady. Aktualnie wiadomo, że stosowany w praktyce klinicznej nebiwolol jest racemiczną mieszaniną prawo- i lewoskrętnych enancjomerów, zasadniczo różnych pod względem właściwości farmakodynamicznych. D-nebiwolol jest wysoce selektywnym $beta_1$-adrenolitykiem, podczas gdy L-nebiwolol to klasyczny $beta_3$-agonista. Poza wpływem naczyniowym i zdolnością generowania NO ze śródbłonka naczyń za pośrednictwem tego receptora, postuluje się, że potencjalne agonistyczne działanie nebiwololu na receptor $beta_3$ może w przyszłości okazać się jeszcze bardziej zaskakujące. Działając na receptor $beta_3$, stymuluje się lipolizę i termogenezę w tkance tłuszczowej. Są już dostępne wyniki pierwszych badań eksperymentalnych, w których w modelu ludzkiej tkanki tłuszczowej wykazuje się in vitro efekt „odchudzania", a więc zmniejszania objętości komórek tłuszczowych przy przemywaniu ich nebiwololem, a zwłaszcza jego lewoskrętnym enancjomerem — L-nebiwololem.* Dodajmy, że tę ostatnią pracę, o której wspominano w dokumencie ekspertów w 2010 roku, opublikowano w całości w 2014 roku [5]. Autorzy dokumenty napisali nawet: *Gdyby te doniesienia niosły ze sobą implikacje praktyczne, rola nebiwololu u chorych z nadwagą, otyłością, zespołem metabolicznym i cukrzycą musiałaby zapewne wzrosnąć*.

Przy tak entuzjastycznym podejściu do beta-adrenolityków III generacji gdzie widzimy dziś miejsce dla beta-adrenolityków generacji IIC? Przeanalizujmy to na przykładzie 3. scenariusza klinicznego, w którym chorej z utrwalonym migotaniem przedsionków, w celu kontroli częstości rytmu komór, zlecono **bisoprolol** w dużej dawce 10 mg/dobę, odstawiając dotąd stosowany karwedilol. Odwołajmy się ponownie do dokumentu ekspertów z 2010 roku, którzy piszą: *Beta-adrenolityki wazodylatacyjne [...] nieco mniej skutecznie obniżają częstość akcji serca w porównaniu z klasycznymi adrenolitykami $beta_1$-kardioselektywnymi. Efekt zwolnienia częstości akcji serca za pomocą beta-adrenolityków wazodylatacyjnych (nebiwolol, karwedilol) jest prawdopodobnie mniej wymierny, z uwagi na towarzyszące tym lekom rozszerzanie naczyń, spadek oporu obwodowego i próbę przeciwdziałania przez organizm nadmiernemu spadkowi ciśnienia tętniczego. O wiele skuteczniej i szybciej redukują częstość akcji serca klasyczne, pozbawione efektów naczyniowych, beta-adrenolityki, stąd też częściej i szerzej są stosowane w zaburzeniach rytmu serca oraz w kontroli częstości akcji serca, na przykład w migotaniu przedsionków*. To bardzo ważne słowa. W praktyce klinicznej należy zatem sięgać po generację leków beta-adrenolitycznych IIC, myśląc o bardziej skutecznej kontroli częstości rytmu komór w migotaniu przedsionków. Spośród tych leków bisoprolol cieszy się od wielu lat niesłabnącą w Polsce popularnością (wg danych IMS z pierwszej połowy 2014 roku był ilościowo trzecią najczęściej stosowaną molekułą lekową w Polsce w nadciśnieniu tętniczym), a efekt znajomości tego leku, jego profilu działań niepożądanych, potencjalnych interakcji przez polskiego lekarza jest argumentem za stosowaniem tej terapii, którego nie można pominąć.

W prezentowanym przypadku (3. scenariusz kliniczny) zalecono kontrolne badanie EKG metodą Holtera za miesiąc, by sprawdzić, czy zastosowana terapia będzie skutecznie kontrolowała częstość rytmu komór w obrębie utrwalonego migotania przedsionków. Jeżeli nie, być może, trzeba będzie się zastanowić nad dołączeniem do bisoprololu innych leków kontrolujących częstość rytmu serca w tej sytuacji klinicznej, w pierwszym rzucie zapewne antagonisty wapnia z grupy niedihydropirydynowych pochodnych. Dokonano przy okazji innych, koniecznych zmian farmakoterapii, wynikających z postępu wiedzy medycznej i obowiązujących wytycznych leczenia. Dołączono terapię statyną, uznając chorą za osobę z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (docelowo cholesterol frakcji LDL < 100 mg/dl).

W 2. scenariuszu u pacjenta po przebytym zawale serca, przyjmującego „stary" metoprolol (lek generacji IIB) zamieniono go na preparat nowszy — metoprolol o przedłużonym uwalnianiu (**metoprolol ZK** w dostępnej na rynku dawce

95 mg), a więc zastosowano lek bardziej kardioselektywny, wygodniejszy w stosowaniu i niewzbudzający takich kontrowersji, jak stosowane dawniej leki generacji IIB — atenolol i metoprolol. O jakich kontrowersjach mowa?

W grupie B klasycznym „starym" lekom kardioselektywnym (atenolol, metoprolol) stawia się zarzut, oparty na wynikach opublikowanej blisko 10 lat temu metaanalizy Lindholma i wsp. [6], dotyczący ich gorszej niż innych leków hipotensyjnych ochrony przed udarem mózgu jako powikłaniem nadciśnienia tętniczego. Dodajmy, że zarzut ten nie ma znaczenia w przypadku naszego scenariusza klinicznego (2. scenariusz kliniczny), bowiem pacjent w prewencji pozawałowej przyjmuje jeszcze trzy inne leki obniżające ryzyko udaru mózgu (statyna, inhibitor konwertazy angiotensyny, kwas acetylosalicylowy). Tym niemniej zawsze warto zastąpić „stary" metoprolol (generacja IIB) lekiem nowszym — metoprololem o przedłużonym uwalnianiu (generacja IIC), o ile w ogóle nie pomyślimy o zastosowaniu leków III generacji. Na temat stosowania leków III generacji, a zwłaszcza karwedilolu w pozawałowej prewencji serca, również ukazały się w ostatnim czasie korzystne doniesienia [7].

Metoprolol pozostaje lekiem dobrze przebadanym w prewencji pozawałowej, stąd zapewne decyzja lekarza z 2. scenariusza klinicznego o dalszym leczeniu pacjenta tą samą substancją farmaceutyczną, przy jednoczesnej zmianie na nowsze preparaty — statyn i inhibitorów konwertazy angiotensyny. Dodajmy, że pacjent nie wymagał intensyfikacji leczenia hipotensyjnego, jednak ewidentnie potrzebował wzmocnienia terapii hipolipemizującej (cel: cholesterol frakcji LDL < 70 mg/dl).

Czy przejmować się meataanalizą Lindholma i wsp. z 2005 roku [6], jeżeli *de facto* dotyczyło ona atenololu, a nie metoprololu? Zdania badaczy są zapewne podzielone. Część odpowie, że jedynie atenolol powinien być zarzucony, metoprolol zaś należy nadal stosować. Inni oświadczą, że również metoprolol mniej chroni przed udarem mózgu niż inne leki i trzeba go koniecznie zmienić na nowszy beta-adrenolityk. Będą się przy tym powoływać na wtórne analizy badania *Carvedilol or Metoprolol European Trial* (COMET) [8], w których dowodzono względnego zwiększania ryzyka udaru mózgu w porównaniu z komparatorem. Spośród potencjalnych przyczyn tych niekorzystnych dla leków generacji IIB wyników, poza mniej korzystnym oddziaływaniem na parametry metaboliczne niż leków generacji IIC i III, zwraca się również uwagę na wspomniany już wpływ leków hipotensyjnych na ciśnienie centralne w aorcie, a więc ciśnienie bezpośrednio oddziałujące na serce, mózg i nerki, czyli na narządy docelowe związane z powikłaniami nadciśnienia tętniczego.

Pod koniec 2013 roku ukazały się wyniki randomizowanego badania klinicznego dotyczącego wpływu małych dawek karwedilolu, nebiwololu i metoprololu na centralne ciśnienie tętnicze [9]. Udowodniono w nim rzeczywiście gorszy wpływ „starego" metoprololu na badane parametry centralnego ciśnienia tętniczego, dowodząc przy okazji najkorzystniejszego wpływu nebiwololu, a nie karwedilolu, co może mieć implikacje w dalszej ocenie obu beta-adrenolityków zaliczanych obecnie do III generacji.

Wróćmy jednak do naszego metoprololu ZK. U pacjenta z 2. scenariusza klinicznego lewa komora jest tylko w niewielkim stopniu uszkodzona pozawałowo. Nie ma cech objawowej niewydolności tego narządu. Pacjent jest jednak w grupie ryzyka rozwoju niewydolności serca w przyszłości. Czy ewentualna diagnoza objawowej niewydolności serca w przyszłości będzie implikowała potrzebę zmiany stosowanego beta-adrenolityku? Pamiętamy, że cztery beta-adrenolityki, bisoprolol, karwedilol, metoprolol ZK/CR oraz nebiwolol, są wskazywane jako leki do stosowania w niewydolności serca. Czy coś nowego, po ukazaniu się wytycznych europejskich, odnajdziemy na ten temat w literaturze?

W lutym 2014 roku ukazała się ważna metaanaliza porównawcza czterech klasycznych badań z zastosowaniem tych beta-adrenolityków w niewydolności serca [10]. Objęła ona badania: CIBIS-2 (bisoprolol), SENIORS-SHF (nebiwolol), COPERNICUS (karwedilol) oraz MERIT-HF (metoprolol). Z uwagi na fakt, że w tych badaniach stosowano różne kryteria włączenia, w nowo ogłoszonej metaanalizie uwzględniono tylko „podobnych" pacjentów, oceniając wpływ badanych leków na „twarde punkty końcowe" (zgon, hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacje z przyczyn niewydolności serca, tolerancję leku). Największe korzyści w zakresie zmniejszenia śmiertelności zaraportowano w badaniu MERIT-HF, porównywalnie dobre — w CIBIS-II oraz COPERNICUS, gorsze w SENIORS-SHF. Badane beta-adrenolityki były najlepiej tolerowane w badaniach COPERNICUS oraz MERIT-HF. Jak więc widać, pozycja metoprololu ZK/CR w niewydolności serca została jeszcze raz bardzo wysoko oceniona.

Podsumowanie

W przedstawionych scenariuszach klinicznych decyzje terapeutyczne skutkowały zastosowaniem trzech różnych beta-adrenolityków, w trzech różnych dawkach, a więc kolejno: **nebiwololu 5 mg/dobę, metoprololu ZK 95 mg/dobę, bisoprololu 10 mg/dobę**. Szerokie armamentarium farmakologiczne beta-adrenolityków dostępnych na rynku pozwala lekarzowi praktykowi dobierać konkretne beta-adrenolityki do konkretnych sytuacji klinicznych. Nic zatem dziwnego, że wszystkie trzy przedstawione beta-adrenolityki, według najnowszych raportów firmy IMS monitorującej stosowanie leków w Polsce (dane z pierwszej połowy 2014 roku), to obecnie trzy najczęściej stosowane leki z tej grupy środków farmaceutycznych w naszym kraju.

Konflikt interesów

Autor deklaruje udział w sesjach satelitarnych, grupach doradczych, wykłady na zaproszenie i prowadzenie badań klinicznych sponsorowanych przez następujących producentów nebiwololu, metoprololu lub bisoprololu: Adamed, AstraZeneca, Berlin Chemie, Biofarm, Merck, Polpharma.

Abstract

Beta-adrenolytics belong to the drug class that can be divided in at least three generations, and within these generations several subgroups can be distinguished. Three main beta-adrenolytics: bisoprolol, metoprolol and nabivolol are most widely and frequently used nowadays in Poland. The paper describes the clinical scenarios in which these drugs should be used properly. New data from recently published meta-analyses are also discussed.

Key words: class effect, bisoprolol, metoprolol CR/ZK, nebivolol

(Folia Cardiologica 2014; 9, 3: 283–287)

Piśmiennictwo

1. Filipiak K.J., Tykarski A., Czarnecka D. i wsp. Miejsce wazodylatacyjnych leków beta-adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. Stanowisko ekspertów. Nadciśn. Tętn. 2010; 14: 421–433.
2. Ignarro L.J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third generation betablocker. Blood Press. 2004; 13 (supl. 1): 3–17.
3. Veverka A., Nuzum D.S., Jolly J.L. Nebivolol: a third-generation beta-adrenergic blocker. Ann. Pharmacother. 2006; 40: 1353–1360.
4. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H. i wsp. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. J. Hypertens. 2006; 24: 591–596.
5. Bordicchia M., Pocognoli A., D'Anzeo M.J. i wsp. Nebivolol induces, via β3 adrenergic receptor, lipolysis, uncoupling protein 1, and reduction of lipid droplet size in human adipocytes. Hypertens. 2014; 32: 389–396.
6. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545–1553.
7. DiNicolantonio J.J., Lavie C.J., Fares H. i wsp. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). Am. J. Cardiol. 2013; 111: 765–769.
8. Remme W.J., Cleland J.G., Erhardt L. i wsp. Effect of carvedilol and metoprolol on the mode of death in patients with heart failure. Eur. J. Heart Fail. 2007; 9: 1128–1135.
9. Studinger P., Tabák Á.G., Chen C.H. i wsp. The effect of low-dose carvedilol, nebivolol, and metoprolol on central arterial pressure and its determinants: a randomized clinical trial. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2013; 15: 910–917.
10. Wikstrand J., Wedel H., Castagno D., McMurray J.J. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. J. Intern. Med. 2014; 275: 134–143.