Přehledový článek | Review article

Arteriální hypertenze a chronické srdeční selhání

(Arterial hypertension and chronic heart failure)

Filip Málek

Ambulance srdečního selhání a hypertenze, Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 25. 2. 2013

Přijat: 4. 4. 2013

Dostupný online: 6. 4. 2013

Klíčová slova:

Arteriální hypertenze

Diastolická dysfunkce

Epidemiologie

Farmakoterapie

Hypertrofie levé komory

Srdeční selhání

Systém

renin-angiotensin-aldosteron

Systolická dysfunkce

SOUHRN

Arteriální hypertenze samotná nebo v kombinaci s ischemickou chorobou srdeční předchází rozvoji srdečního selhání. Framinghamská studie ukázala, že hypertenze je hlavním rizikovým faktorem rozvoje srdečního selhání. Arteriální hypertenze však není jediným faktorem, který k rozvoji srdečního selhání přispívá. Syndrom srdečního selhání vzniká jako následek řady systémových odpovědí organismu a rozvoj srdečního selhání je komplex progresivních procesů spojených s kardiovaskulárními onemocněními, která vznikají následkem rizikových faktorů: hypertenze, obezity, kouření, dyslipidemie a diabetes mellitus. Arteriální hypertenze je hlavním prekursorem hypertrofie levé komory srdeční. Zpočátku vede proces srdeční hypertrofie k diastolické srdeční dysfunkci. Systolická dysfunkce se u jedinců v počátečním stadiu hypertenze objevuje zřídka. Srdeční hypertrofie je významným rizikovým faktorem infarktu myokardu a komorových arytmií. Asymptomatická systolická a diastolická srdeční dysfunkce může vést k rozvoji manifestního srdečního selhání.

Primární prevence srdečního selhání by měla být založena na těsné a soustavné kontrole krevního tlaku. Tato léčba by měla zahrnovat léky inhibující systém renin-angiotensin-aldosteron. Při léčbě arteriální hypertenze u pacientů s již rozvinutým srdečním selháním musíme brát v potaz převažující typ poruchy srdeční funkce – diastolické nebo systolické.

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Úvod

Arteriální hypertenze je jedním z hlavních rizikových faktorů rozvoje srdečního selhání. Vede k rozvoji srdeční hypertrofie a je rovněž rizikovým faktorem vzniku ischemické choroby srdeční (ICHS). Relativní riziko rozvoje srdečního selhání u pacientů s arteriální hypertenzí ve srovnání se zdravou populací se odhaduje na 1,4, jak ukázala zpráva z registru NHANES I (the First National Health and Nutrition Examination Survey) [1]. Pacienti s již rozvinutým chronickým srdečním selháním (CHSS) mohou mít

rovněž hypertenzi vyžadující terapii. Je známo, že prognóza pacientů s arteriální hypertenzí je horší než u obecné populace. Naproti tomu přítomnost vyššího krevního tlaku u pacientů se srdečním selháním je ukazatelem lepší prognózy na rozdíl od obecné populace. Arteriální hypertenze a CHSS jsou hlavními zdravotními problémy v průmyslově rozvinutých zemích.

Arteriální hypertenze je nejvýznamnějším ovlivnitelným rizikovým faktorem rozvoje CHSS [2].

Incidence, prevalence a mortalita na srdeční selhání v posledních dekádách stoupá, zatímco výskyt a mortalita na ICHS a cévní onemocnění mozku klesají.

Adresa: Doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Ambulance srdečního selhání a hypertenze, Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5, e-mail: Filip.Malek@homolka.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.04.001

Arteriální hypertenze je onemocnění kardiovaskulárního aparátu, které se klinicky manifestuje jako dlouhodobé zvýšení krevního tlaku $> 140/90$ mm Hg, a může být spojena s rozvojem kardiomyopatie. Srdeční selhání je klinický syndrom, který se může následkem hypertenzní kardiomyopatie rozvinout. Příčinou rozvoje srdečního selhání při hypertenzní nemoci a hypertenzní kardiomyopatii je zvýšená tlaková zátěž, které je srdce dlouhodobě vystaveno, avšak hypertenze se zřídka vyskytuje bez dalších rizikových faktorů a přidružených onemocnění. Mezi faktory, které u pacientů s arteriální hypertenzí mohou přispět k rozvoji srdečního selhání, patří kromě pohlaví i výskyt genetických faktorů, onemocnění koronárních tepen, diabetes mellitus, obezita a nadměrná konzumace alkoholu. Arteriální hypertenze tak významně přispívá k rozvoji poškození srdečního svalu – kardiomyopatie, která má více příčin.

Epidemiologie

Framinghamská studie ukázala, že arteriální hypertenze sama nebo v kombinaci s ICHS předchází rozvoji srdečního selhání u 70 % mužů a žen [3,4]. Arteriální hypertenze byla nejčastější příčinou CHSS u jedinců ve věkovém rozmezí 30–62 let. Chronická srdeční selhání se vyskytla u hypertenzních jedinců až šestkrát častěji než u normotenzních. Vývoj hypertenzní nemoci do hypertenze s CHSS byl popsán jak v původní Framinghamské studii, tak v následující Framingham Offspring Study, která byla zahájena v roce 1970. I po adjustaci na věk a rizikové faktory CHSS bylo riziko rozvoje srdečního selhání u pacientů s hypertenzí dvakrát vyšší u mužů a třikrát u žen ve srovnání s jedinci bez hypertenze [5].

Pětileté přežití pacientů s hypertenzí a CHSS bylo 24 % u mužů a 31 % u žen. Riziko CHSS u pacientů s hypertenzí závisí na stupni přítomné hypertenze, tj. na úrovni krevního tlaku. Riziko je stejné i u jedinců s izolovanou systolickou hypertenzí.

Výskyt hypertenze je vyšší u pacientů se srdečním selháním a vyšším věkem, u těchto nemocných je srdeční selhání následkem hypertenze spojeno s častěji přítomnou zachovanou ejekční frakcí levé komory (LK) [6].

Srdeční selhání se zachovanou systolickou funkcí LK se vyskytuje až u 50 % pacientů ve věku nad 65 let. Ve finské studii Helsinki Ageing Study mělo 72 % pacientů normální systolickou funkci LK. Diastolické srdeční selhání mělo 51 % nemocných a hypertenze byla příčinou srdečního selhání u 54 % jedinců [7].

Některá přidružená onemocnění přispívají k rozvoji poškození srdečního svalu. Jak je uvedeno výše, mezi hlavní patří ICHS, diabetes mellitus a nadměrná spotřeba alkoholu.

Ve Framinghamské studii předcházely rozvoji srdečního selhání u mužů i žen s hypertenzí zejména: infarkt myokardu, diabetes mellitus, hypertrofie LK a chlopenní vada. Z těchto faktorů především diabetes mellitus představoval dominantní rizikový faktor rozvoje CHSS u jedinců s hypertenzí [8,9].

Kardiovaskulární spojení – od arteriální hypertenze k chronickému srdečnímu selhání

Syndrom CHSS vzniká jako následek celé řady systémových změn. V počátečních stádiích arteriální hypertenze jsou obvykle srdeční struktury a srdeční funkce normální. V průběhu času dochází ke vzniku strukturálních a funkčních změn provázejících srdeční hypertrofii a případně infarkt myokardu. Tyto změny vedou k rozvoji diastolické a systolické srdeční dysfunkce a ta pak k rozvoji srdečního selhání [10].

Arteriální hypertenze je hlavní příčinou rozvoje srdeční hypertrofie. Již pacienti s mírnou arteriální hypertenzí mají dvakrát až třikrát vyšší riziko rozvoje srdeční hypertrofie ve srovnání s normotenzní populací. Rozvoj srdeční hypertrofie je spojen se vznikem degenerativních změn v kardiomyocytech a s abnormálním hromaděním kolagenu v mezibuněčných prostorech.

Tyto změny jsou spojeny s rozvojem diastolické dysfunkce. Srdeční hypertrofie je rizikovým faktorem ischemie a infarktu myokardu. Několik epidemiologických studií prokázalo významný vztah mezi úrovní krevního tlaku a vznikem koronárních příhod [11].

Patologické změny při infarktu myokardu zahrnují proces komorové remodelace, který je v případě arteriální hypertenze akcelerován. Asymptomatická diastolická a systolická srdeční dysfunkce pak přechází do manifestního srdečního selhání následkem aktivace kompenzatorních mechanismů, z nichž nejvýznamnější je sympatický nervový systém (SNS) a renin-angiotensin-aldosteronový systém (RAAS).

Prevence srdečního selhání u arteriální hypertenze

Je známo, že léčba arteriální hypertenze může snížit riziko srdečního selhání přibližně o 50 %. Efekt léčby hypertenze na oddálení rozvoje srdečního selhání byl dokumentován u izolované systolické hypertenze: riziko bylo sníženo o 51 % ve studii STOP a o 55 % ve studii SHEP [12]. Metaanalýza studií různých antihypertenzních režimů ukázala účinnost léčby hypertenze ve snížení rizika srdečního selhání zejména u vysokých dávek diuretik [13].

Tabulka 1 – Dávkování inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin

	Počáteční dávka (mg)	Počet dávek/den	Cílová dávka (mg)	Počet dávek/den
Captopril	18,75	3×	150	3×
Enalapril	2,5	2×	20	2×
Lisinopril	2,5	1×	20–35	1×
Ramipril	2,5	1×	5	2×
Trandolapril	0,5	1×	4	1×

Tyto výsledky potvrdila studie ALLHAT [14]. Na druhé straně se v novějším srovnání různých tříd antihypertenziv ukázalo, že pro riziko rozvoje nově vzniklého srdečního selhání jsou inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACEI) srovnatelné s léčbou založenou na kombinaci diuretikum a beta-blokátor [15]. Celkově lze říci, že inhibitory RAAS jsou stejně účinné jako léčba založená na kombinaci diuretikum a beta-blokátor (BB) ve snížení rizika rozvoje srdečního selhání u pacientů s hypertenzí.

Na rozdíl od BB a diuretik ACEI a antagonisté receptoru AT₁ pro angiotensin II (ARB) kromě snížení rizika rozvoje srdečního selhání brání u pacientů s hypertenzí také vzniku nového diabetes mellitus.

Léčba hypertenze u pacientů se srdečním selháním

Hypertenze může být přítomna i u pacientů s již rozvinutým srdečním selháním. Je zajímavé, že vyšší krevní tlak je ukazatelem lepší prognózy pacientů s CHSS ve srovnání s jedinci s CHSS a normálním nebo nízkým tlakem [16]. Avšak vysoký krevní tlak vede u pacientů se srdečním selháním ke zvýšení zatížení levé komory a k významným změnám tepového objemu a srdečního výdeje.

Pro několik lékových tříd bylo prokázáno zlepšení prognózy pacientů s CHSS: BB, ACEI, ARB a antagonisté aldosteronu snižují celkovou mortalitu nemocných.

Při výběru léčby hypertenze u srdečního selhání musí být brán zřetel na typ srdeční dysfunkce, která je podkladem kardiální insuficience. U systolického srdečního selhání je cílem léčby snížit preload i afterload. To zajišťují kromě diuretik i výše uvedené lékové skupiny s prognostickým dopadem. Nejvíce důkazů máme pro ACEI. Jsou efektivní od mírného do pokročilého srdečního selhání, snižují riziko úmrtí z progresu srdeční dysfunkce a kardiovaskulární mortalitu. Jsou účinné i u pacientů s asymptomatickou srdeční dysfunkcí, u kterých snižují riziko rozvoje symptomatického srdečního selhání.

Význam ACEI u pacientů se systolickým srdečním selháním byl prokázán ve velkých randomizovaných placebem kontrolovaných studiích u nemocných po infarktu myokardu.

Důkazy máme pro captopril, enalapril, ramipril a trandolapril [17–20].

Například ve studii pacientů se systolickou srdeční dysfunkcí po infarktu myokardu (TRACE) byla léčba trandola-

prilem zahájená krátce po infarktu spojena s významným snížením celkové i kardiovaskulární mortality, se snížením rizika progresu do těžkého srdečního selhání, rizika náhlé srdeční smrti a snížením rizika vzniku fibrilace síní [21]. Bez zajímavosti není ani pokračování této studie, kde byl všem pacientům (skupině pacientů v aktivně léčené skupině trandolaprilem, ale i ve skupině pacientů do té doby léčených standardní antihypertenzní léčbou bez ACEI) podáván trandolapril po celkovou dobu 12 let.

I po jejím uplynutí měli pacienti, kteří od počátku užívali trandolapril, lepší prognózu z hlediska mortality i morbidity než pacienti, kteří obdrželi trandolapril až v pokračování studie TRACE.

Vliv ACEI na mortalitu a morbiditu je závislý také na dávce [22]. Proto by vždy měla být dávka zvyšována v průběhu léčby do maximální pacientem tolerované dávky. Zahajovací a cílové dávky ACEI s prokázaným vlivem na mortalitu a morbiditu jsou uvedeny v tabulce 1. Z hlediska compliance pacienta bychom pak měli upřednostňovat ACEI, které se dávkuje jednou denně.

Použití antagonistů receptoru AT₁ pro angiotensin II zůstává alternativou pro nemocné, kteří netolerují terapii ACEI. Indikace pro ARB jsou shodné s indikacemi pro ACEI. Nemáme důkaz, že ARB jsou lepší než ACEI. Vliv kombinací léčby ACEI a ARB na snížení mortality pacientů s CHSS nebyl potvrzen. V léčbě srdečního selhání jsou indikovány losartan, valsartan a candesartan [23,24]. Jejich zahajovací a cílové dávky ukazuje tabulka 2.

Beta-blokátory zasahují do zvýšené sympatoadrenální aktivity na úrovni β -receptorů.

Na základě výsledků klinických studií se staly BB standardní součástí terapie pacientů s CHSS. Byl prokázán jejich efekt na snížení celkové a kardiovaskulární mortality, snížení rizika náhlé srdeční smrti, snížení morbidity hodnocené rizikem hospitalizace a snížení rizika úmrtí z progresu srdeční insuficience. Důkazy máme pro carvedilol, bisoprolol, metoprolol sukcinát ZOK a nebivolol u starších pacientů [25–28]. I u beta-blokátorů platí závislost účinku na dávce. Léčbu zahajujeme úvodní malou dávkou a po 2–4 týdnech postupně v případě tolerance pacientem zvyšujeme do maximálně tolerované dávky. Doporučené zahajovací a cílové dávky uvádí tabulka 3.

Antagonisté aldosteronu se doporučují u všech pacientů s CHSS ve funkčních třídách NYHA II–IV. Snižují mortalitu a především riziko hospitalizace pro srdeční selhání [29,30].

Tabulka 2 – Dávkování antagonistů receptoru AT₁ pro angiotensin II

	Počáteční dávka (mg)	Počet dávek/den	Cílová dávka (mg)	Počet dávek/den
Losartan	12,5	1×	50–100	2×
Valsartan	40	2×	160	2×
Candesartan	4	1×	32	1×

Tabulka 3 – Dávkování beta-blokátorů

Beta-blokátor	Carvedilol	Metoprolol sukcinát	Bisoprolol	Nebivolol
Úvodní dávka (mg)	2× 3,125	1× 12,5	1× 1,25	1× 2,5
Cílová dávka (mg)	2× 25–50	1× 150–200	1× 10	1× 10

Tabulka 4 – Doporučené dávky diuretik u chronického srdečního selhání

Diuretikum	Úvodní dávka (mg)		Obvyklá denní dávka (mg)	
Kličková diuretika				
Furosemid	20–40		40–240 (250 mg)	
Thiazidová diuretika				
Hydrochlorothiazid	25		12,5–100	
Indapamid	2,5		2,5–5	
Kalium šetřící diuretika				
	Běžná	Při absenci ACEI/ARB	Běžná	Při absenci ACEI/ARB
Amilorid	2,5	5	5–10	10–20

Kličková a thiazidová diuretika jsou vhodná u pacientů s CHSS a příznaky plicní a systémové kongesce. Kličková diuretika jsou navíc vhodná také při hypertenzní krizi s akutním srdečním selháním a u pacientů s CHSS a arteriální hypertenzí při chronickém onemocnění ledvin. Doporučené dávky diuretik jsou uvedeny v tabulce 4 [31].

V případech, že krevní tlak pacientů s hypertenzí a CHSS zůstává vysoký navzdory optimální terapii s dosažením cílových dávek, je dalším možným krokem použití kombinace hydralazinu s isosorbid dinitrátem nebo blokátorů kalciových kanálů (BKK) dihydropyridinového typu. Kombinace hydralazinu s isosorbid dinitrátem není v České republice dostupná, použití dihydropyridinového BKK však pacientům s CHSS nepřináší žádný užitek z hlediska mortality a morbidita [32].

Léčba hypertenze u pacientů s diastolickou srdeční dysfunkcí vychází spíše z empirických postupů. Úloha inhibice systému RAAS není tak jednoznačná. U pacientů s diastolickou srdeční dysfunkcí je třeba se vyhnout snížení preloadu, hrozí prudký pokles srdečního výdeje a hypotenze. Proto by diuretika, látky způsobující žilní vasodilataci a BKK dihydropyridinového typu neměly být použity.

U pacientů s hypertenzí a diastolickou srdeční dysfunkcí je velmi často přítomna srdeční hypertrofie. Regrese srdeční hypertrofie je u těchto pacientů jedním s významných léčebných cílů. Důkazy o snížení srdeční hypertrofie jsou známy pro ARB, BKK a ACEI, které vedou k mnohem výraznější redukci masы levé komory než beta-blokátory [33]. Na rozdíl od systolického srdečního selhání je u hypertenze a diastolické srdeční dysfunkce vhodný ze skupiny non-dihydropyridinových BKK verapamil [34].

Závěr

Arteriální hypertenze je nejčastější příčinou srdeční hypertrofie a následného rozvoje CHSS.

Cílová hodnota krevního tlaku u pacientů se srdečním selháním není definována. U pacientů se systolickou srdeční dysfunkcí je vhodné dosáhnout nejnižší hodnoty krevního tlaku, kterou pacient toleruje a která není spojena s příznaky hypotenze a hypoperfuze.

U pacientů s arteriální hypertenzí a chronickým srdečním selháním při diastolické srdeční dysfunkci je léčba individuální s přihlédnutím k riziku nepříznivého snížení afterloadu a preloadu při agresivních antihypertenzních režimech.

Literatura

- [1] J. He, L.G. Ogden, L.A. Bazzano, et al., Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study, *Archives of Internal Medicine* 161 (2001) 996–1002.
- [2] P.A. Meredith, J. Östergren, From hypertension to heart failure – are there better primary prevention strategies?, *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 7 (2006) 64–73.
- [3] P.A. McKee, W.P. Castelli, P.M. McNamara, W.B. Kannel, The natural history of congestive heart failure: the Framingham Heart Study, *The New England Journal of Medicine* 285 (1971) 1441–1446.
- [4] K.K. Ho, J.L. Pinsky, W.B. Kannel, D. Levy, The epidemiology of heart failure: the Framingham study, *Journal of the American College of Cardiology* 22 (1993) 6A–13A.
- [5] D. Levy, M.G. Larson, G. Martin, et al., The progression from hypertension to congestive heart failure, *Journal of American Medical Association* 275 (1996) 1557–1562.
- [6] J.B. Kostis, B.R. Davis, J. Cutler, et al., Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group, *Journal of American Medical Association* 278 (1997) 212–216.
- [7] M. Kupari, N. Lindroos, A.M. Iivanainen, et al., Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study, *Journal of Internal Medicine* 241 (1997) 387–394.
- [8] A.M. Factor, T. Minase, E.H. Sonnenblick, Clinical and morphological features of human hypertensive–diabetic cardiomyopathy, *American Heart Journal* 99 (1980) 446–448.
- [9] T.D. Giles, G.E. Sander, Myocardial disease in hypertensive–diabetic patients, *American Journal of Medicine* 87 (Suppl 6A) (1989) 235–285.
- [10] R.S. Vasan, D. Levy, The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure: a clinical mechanistic overview, *Archives of Internal Medicine* 156 (16) (1996) 1789–1796.
- [11] S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash, 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* 360 (9349) (2002) 1903–1913.
- [12] SHEP Cooperative Research Group, Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), *Journal of American Medical Association* 266 (1991) 3255–3264.
- [13] S. Yusuf, T. Thom, R.D. Abbott, Changes in hypertension treatment and in congestive heart failure mortality in the United States, *Hypertension* 13 (5 Suppl) (1989) 174–179.
- [14] ALLHAT Collaborative Research Group, Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, *Journal of American Medical Association* 283 (2000) 1967–1975.
- [15] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Effects of different blood-pressure-lowering regimens

- on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials, *Lancet* 362 (2003) 1527–1535.
- [16] K. Kalantar-Zadeh, G. Block, T. Horwich, G.C. Fonarow, Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 43 (2004) 1439–1444.
- [17] M.A. Pfeffer, E. Braunwald, L.A. Moye, Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, *The New England Journal of Medicine* 327 (1992) 669–677.
- [18] W.J. Rogers, D.E. Johnstone, S. Yusuf, et al., Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure, *The New England Journal of Medicine* 325 (1991) 293–302.
- [19] The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators, Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure, *Lancet* 342 (1993) 821–828.
- [20] Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group, A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, *The New England Journal of Medicine* 333 (1995) 1670–1676.
- [21] C. Torp-Pedersen, L. Køber, J. Carlsen, Angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Trandolapril Cardiac Evaluation Study, *American Heart Journal* 132 (1996) 235–243.
- [22] M. Packer, P.A. Poole-Wilson, P.W. Armstrong, et al., Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group, *Circulation* 100 (1999) 2312–2318.
- [23] A.P. Maggioni, I. Anand, S.O. Gottlieb, et al., Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors, *Journal of the American College of Cardiology* 40 (8) (2002) 1414–1421.
- [24] B.B. Granger, K. Swedberg, I. Ekman, et al., Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial, *Lancet* 366 (9502) (2005) 2005–2011.
- [25] M. Packer, M.R. Bristow, J.N. Cohn, et al., The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure, *The New England Journal of Medicine* 334 (1996) 1349–1355.
- [26] CIBIS Investigators and Committees, The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial, *Lancet* 353 (1999) 2001–2007.
- [27] MERIT-HF Study Group, Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure, *Lancet* 353 (1999) 2001–2007.
- [28] M.D. Flather, M.C. Shibata, A.J. Coats, D.J. Van Veldhuisen, et al., Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS), *European Heart Journal* 26 (3) (2005) 215–225.
- [29] B. Pitt, W. Remme, F. Zannad, et al., for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators, Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, *The New England Journal of Medicine* 348 (2003) 1309–1321.
- [30] F. Zannad, J.J. McMurray, H. Krum, et al., Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms, *The New England Journal of Medicine* 364 (2011) 11–21.
- [31] ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012, The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, *European Heart Journal* 33 (2012) 1787–1847.
- [32] M. Packer, C.M. O'Connor, J.K. Ghali, et al., Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure, PRAISE Study Group, *The New England Journal of Medicine* 335 (1996) 1107–1114.
- [33] B. Dahlöf, R.B. Devereux, S.E. Kjeldsen, et al., for the LIFE study group, Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol, *Lancet* 359 (9311) (2002) 995–1003.
- [34] M.J. Hung, W.J. Cherg, L.T. Kuo, C.H. Wang, Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure, *International Journal of Clinical Practice* 56 (2002) 57–62.