Přehledový článek | Review article

Dosažení cílové dávky beta-blokátorů u starších pacientů s chronickým srdečním selháním

(Reaching betablockers target dose in elderly patients with 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: 9. 12. 2013

Přepřacován: 10. 1. 2014

Přijat: 13. 1. 2014

Dostupný online: 28. 1. 2014

Klíčová slova:

Beta-blokátory

Chronické srdeční selhání

Nebivolol

Snášlivost

Starší nemocní

SOUHRN

Navzdory velkému množství důkazů o účinnosti beta-blokátorů v léčbě chronického srdečního selhání je jejich použití u starších pacientů často nedostatečné. Nedostatečné použití a dávkování beta-blokátorů u starších nemocných se srdečním selháním může odrážet jejich skutečnou nesnášlivost u starších pacientů s komorbiditami a zvýšeným rizikem nežádoucích účinků. Různé beta-blokátory mohou mít různé nežádoucí účinky, což je způsobeno rozdílnými farmakologickými vlastnostmi. Rozdíly v použití beta-blokátorů v klinických studiích a v praxi mohou být vysvětleny tím, že do velkých klinických studií beta-blokátorů bylo zařazeno více mladších nemocných. Nejvyšší snášlivost beta-blokátoru u starších nemocných se srdečním selháním byla uváděna u nebivololu. Snášlivost nebivololu může být vysvětlena jeho unikátními farmakologickými vlastnostmi.

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

ABSTRACT

Despite overwhelming evidence of clinical efficacy, the use and dose of betablockers in elderly patients with chronic heart failure is often suboptimal. The underuse and underdose of betablockers in elderly may reflect true intolerability in older patients with comorbidities and with increased risk of side effects. Different betablockers may have different side effects because of different pharmacological properties. Difference between betablockers use in the clinical practice and clinical trials might be explained by the fact that the major large-scale betablockers trials enrolled younger patients. The highest tolerability in elderly heart failure patients was reported for nebivolol. The tolerability of nebivolol in older patients might be explained by its unique pharmacological properties.

Keywords:

Betablockers

Chronic heart failure

Elderly patients

Nebivolol

Tolerability

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.2014.01.001

Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) je epidemií s vysokou úmrtností, nemocností a významným zhoršením kvality života. Pacienti se stabilním CHSS ischemické i neischemické etiologie, sníženou ejekční frakcí levé komory (EFLK) a mírnými až závažnými symptomy by měli být léčeni beta-blokátory, pokud není pro ně kontraindikace. Beta-blokátory jsou nyní doporučeny i pro pacienty se srdečním selháním a zachovanou EFLK [1]. Několik velkých prospektivních, placebem kontrolovaných studií ukázalo klinický prospěch beta-blokátorů u pacientů s CHSS a systolickou srdeční dysfunkcí s konzistentním snížením mortality a morbidit [2–7]. Nebylo známo, zda prospěch z beta-blokátorů platí i pro starší nemocné, protože předcházející klinické studie beta-blokátorů (BB) zahrnovaly mladší nemocné (mladší 80 let). Většina pacientů v běžné populaci jsou však jedinci ve věku 80 let a více, představují až polovinu pacientů s CHSS [8].

Nedostatečné použití a dávkování BB u starších pacientů může odrážet skutečnou nesnášenlivost u jedinců s přidruženými onemocněními a zvýšeným rizikem nežádoucích účinků. Důkazy o používání BB u starších pacientů se srdečním selháním jsou omezené.

Důkazy o používání beta-blokátorů u starších nemocných se srdečním selháním

Snášenlivost BB u starších pacientů s CHSS byla předmětem několika studií. Cílem studie COLA II (The second Carvedilol Open-Label Assessment) bylo zhodnocení snášenlivosti BB u 1 030 pacientů s CHSS starších 70 let [9]. Do studie byli zařazeni pacienti s CHSS a EFLK < 40 % ve funkční třídě NYHA II–IV. Snášenlivost carvedilolu byla definována jako dosažení dávky $\geq 6,25$ mg dvakrát denně v průběhu šestiměsíčního sledování. Tolerabilita carvedilolu byla vysoká: 80 % pacientů zařazených do studie COLA II tolerovalo léčbu carvedilolem a jeho snášenlivost nebyla nezávislá na pohlaví subjektů či ischemické etiologii srdeční dysfunkce. Rozdíly ve snášenlivosti podle věkového rozmezí (70–75, > 75–80 a > 80) a podle dalších ukazatelů byly hodnoceny pomocí multivariantní analýzy. Vyšší věk a obstrukce dýchacích cest byly spojeny s horší snášenlivostí carvedilolu, zatímco přítomnost diabetes mellitus byla spojena s lepší tolerabilitou. Titrace dávky carvedilolu do dávky cílové nebyla hlavním cílem studie COLA II. Dosažená dávka carvedilolu byla 29–33 mg denně s věkovým rozdílem: u pacientů ve věku 70–75 let byla dosažena průměrná dávka 33,3 mg denně, u pacientů starších 80 let to byla průměrná dávka 29,3 mg. Informace o titraci dávky beta-blokátorů u starších pacientů s CHSS jsou rovněž omezené.

Dosažení cílové dávky beta-blokátorů u starších pacientů s chronickým srdečním selháním

Dosažení cílové dávky různých beta-blokátorů bylo cílem studie CIBIS-ELD [10]. Cílem této studie CIBIS-ELD (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly) bylo zhodnotit

dosažení cílové dávky carvedilolu a bisoprololu. Byla to randomizovaná, dvojitě zaslepená studie s primárním cílovým ukazatelem snášenlivost beta-blokátorů při dosahování cílové dávky u jedinců ve věku 65 let a více se systolickým CHSS, EFLK ≤ 45 % a NYHA $\geq$ II, kteří nebyli dosud léčeni BB nebo měli méně než 25 % doporučené denní dávky. Pacienti byli kontrolováni každých 14 dní se zvyšováním dávky na dvojnásobek předchozí dávky s cílem pro bisoprolol 10 mg denně a pro carvedilol dvakrát 25 mg denně v průběhu šesti týdnů s poslední návštěvou desátý týden. U pacientů, kteří vážili více než 85 kilogramů, byla cílová dávka pro carvedilol dvakrát 50 mg s poslední kontrolou ve 12. týdnu.

Snášenlivost byla definována jako dosažení cílové dávky. Dalšími cílovými ukazateli byly: změna funkční třídy NYHA, tepové frekvence, krevního tlaku, EFLK a parametrů diastolické funkce, vzdálenosti dosažené při testu šestiminutovou chůzí, změna usilovného výdechu za jednu vteřinu (FEV₁) a změna kvality života. Celkem bylo randomizováno 883 pacientů. Celkem 75,7 % jedinců s průměrným věkem 72,8 roku nedosáhlo primárního cílového ukazatele bez rozdílu mezi bisoprololem a carvedilolem. Častějším důvodem selhání titrace ve skupině s bisoprololem byla bradykardie, zatímco v případě carvedilolu byly hlavním důvodem plicní nežádoucí účinky. Mezi oběma skupinami nebyl rozdíl ve výskytu zhoršení srdečního selhání, přijetí do nemocnice, hypotenze a úmrtí. Pouze pokles koncentrace hemoglobinu byl pozorován u pacientů ve skupině léčené carvedilolem, nejvíce u pacientů, kteří při randomizaci nebyli dosud beta-blokátorem léčeni. Pokles krevního tlaku byl pozorován v obou skupinách, funkční třída NYHA, EFLK a vzdálenost dosažená při testu šestiminutovou chůzí se zlepšily u obou skupin. Studie CIBIS-ELD ukázala, že pouze 24 % starších pacientů se srdečním selháním toleruje maximální doporučenou dávku po dvanácti týdnech titrace (při zdvojnásobení dávky každé dva týdny, jak je doporučeno Evropskou kardiologickou společností). Multivariantní analýza ukázala, že vyšší tepová frekvence na začátku, body mass index > 25 kg/m² a dávka beta-blokátoru před zařazením do studie nižší než 25 % byly spojeny s tolerabilitou maximální dávky. Vyšší věk a funkční třída NYHA III–IV byly spojeny s nedosažením cílové dávky. Různý výskyt příhod spojených s bradykardií (ve skupině bisoprololové) a plicních nežádoucích příhod (ve skupině carvedilolové) u starších pacientů s CHSS ve studii CIBIS-ELD může být vysvětlen rozdílnými farmakologickými vlastnostmi beta-blokátorů. Bisoprolol je selektivní blokátor β_1 -receptorů, carvedilol je neselektivní blokátor α_1 - β_1 - β_2 -receptorů. Studie ukázala, že titrace dávky BB je u starších pacientů se srdečním selháním obtížná. Procento pacientů, kteří dosáhli cílové dávky, by mělo být vyšší než ve studii CIBIS-ELD, pokud jsou výsledky porovnány s výsledky dalších klinických studií s podobnými subjekty (tabulka 1).

Jak je v tabulce ukázáno, procento pacientů, kteří dosáhli cílové dávky bisoprololu ve studii Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II trial), bylo vyšší než ve studii CIBIS-ELD (43 % vs. 24 %, ale nižší než v placebové skupině – 61 %). Průměrný věk jedinců ve studii CIBIS-II byl nižší než ve studii CIBIS-ELD (61 vs. 72 roky). Také schéma titrace bylo rozdílné v těchto dvou studiích: zdvojnásobení dávky každé dva týdny (úvodní dávka 1,25 mg

Tabulka 1 – Procento pacientů dosahujících cílové dávky beta-blokátoru v klinických studiích

Název studie	Počet pacientů	Průměrný věk	Věk ≥ 70	Beta-blokátor	% pacientů na cílové dávce – BB	% pacientů na cílové dávce – placebo
SENIORS	2 128	76	2 128	nebivolol	68	80
MERIT-HF	3 991	64	1 245	metoprolol	64	82
CIBIS-II	2 647	61	539	bisoprolol	43	61
COPERNICUS	2 289	63	neuvedeno	carvedilol	65	78
CIBIS-ELD ≥ 65 let	883	73		carvedilol	25	
				bisoprolol	24	

denně) ve studii CIBIS-ELD a zvýšení dávky každý týden z 1,25 mg na 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg a 10 mg ve studii CIBIS-II [3]. Nedosažení cílové dávky v závislosti na věku však bylo přítomno i ve studii CIBIS-II. Podobně ve studii COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study) dosáhlo více pacientů cílové dávky carvedilolu než ve studii CIBIS-ELD (65 % vs. 25 %) [5]. Populace pacientů ve studii COPERNICUS byla mladší, průměrný věk byl 63 let, pacienti dostávali úvodní dávky dvakrát 3,125 mg po dobu dvou týdnů se zvýšením dávky každé dva týdny s cílem 25 mg dvakrát denně. Nejvýznamnějším rozdílem mezi oběma studiemi byl však podíl pacientů ve třídě NYHA IV (ve studii COPERNICUS 100 % pacientů na začátku studie).

Ve studii MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) velké procento pacientů dosáhlo cílové dávky metoprololu (64 % ve skupině s metoprololem, ale 82 % na placebo), průměrný věk souboru byl 64 let. Počáteční dávka byla 25 mg metoprololu CR/XL nebo placebo jednou denně (12,5 mg u pacientů NYHA III nebo IV) se zdvojnásobením dávky každé dva týdny s cílem 200 mg denně [4].

Vysoká tolerabilita beta-blokátoru u starších nemocných se srdečním selháním byla zjištěna ve studii SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention and Outcomes and Rehospitalization in Senior with Heart Failure) [6]. Nebivolol je selektivní blokátor β_1 -receptorů s vasodilatačními vlastnostmi, které nejsou závislé na blokádě α_1 -receptorů [11]. Účinnost, tolerabilita a bezpečnost použití nebivololu byla testována v několika studiích. Ve studii ENECA (Efficacy of Nebivolol in the treatment of Elderly patients with Chronic heart failure as Add-on therapy) bylo 260 pacientů s CHSS starších 65 let randomizováno k léčbě nebivololem nebo placebem [12]. Primárním cílovým ukazatelem studie ENECA byla změna EFLK, sekundárním cílovým ukazatelem byly další parametry účinnosti, tolerabilita a bezpečnost použití nebivololu. Titrace dávky nebivololu nebo placebo začínala na 1,25 mg a dávka byla zvyšována každé dva týdny do dosažení maximální dávky 10 mg denně po osmi týdnech. Ejekční frakce levé komory se zvýšila významně více ve skupině nebivololové než v placebové ($p = 0,027$) a relativní zvýšení EFLK bylo vyšší ve skupině nebivololové než v placebové ($p = 0,008$) při hodnocení echokardiografií. Nebivolol byl velmi dobře tolerován. Závažné nežádoucí účinky byly méně časté ve skupině nebivololu než v placebové skupině (12 % vs. 15 %). Nežádoucí účinky spojené s medikací byly častější ve skupině nebivololové: příhody spojené

s bradykardií, hypotenzí a závratěmi. Zhoršení srdečního selhání, komorové tachykardie a nový vznik fibrilace síní byly méně časté ve skupině s nebivololem, rozdíl však nebyl statisticky významný.

Vliv nebivololu na mortalitu starších pacientů s chronickým srdečním selháním

Studie SENIORS sledovala efekt nebivololu u pacientů ve věku 70 let a starších [6]. Primárním cílovým ukazatelem bylo zjistit vliv nebivololu na mortalitu a morbiditu bez ohledu na ejekční frakci levé komory. Šlo o randomizovanou, dvojité zaslepenou multicentrickou mezinárodní studii. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 70 let a starší s alespoň jedním z následujících ukazatelů: hospitalizace pro srdeční selhání v posledních 12 měsících nebo EFLK ≤ 35 % v posledních šesti měsících. Podmínkou pro zařazení byla stabilní farmakoterapie a žádná změna v kardiiovaskulární terapii v posledních šesti týdnech před zařazením do studie. Pacienti byli randomizováni k nebivololu nebo placebo v poměru 1 : 1. Úvodní dávka byla 1,25 mg se zvýšením dávky na 2,5 mg a 5 mg po dobu jednoho nebo dvou týdnů s cílovou dávkou 10 mg denně po dobu 16 týdnů. Primárním cílovým ukazatelem studie SENIORS byl kombinovaný ukazatel celková mortalita a hospitalizace z kardiiovaskulárních příčin. Sekundárními cílovými ukazateli byly: celková mortalita, hospitalizace z jakékoli příčiny, kardiiovaskulární mortalita a další. Do studie bylo zařazeno 2 135 pacientů (1 067 ve skupině nebivololové a 1 061 ve skupině s placebem), kteří byli sledováni od září 2000 do listopadu 2003. Průměrný věk souboru byl 76,1 roku, třídy NYHA II a III byly zastoupeny nejvíce (56 % a 39 %) na začátku studie, průměrná EFLK byla 36 % (medián 33 % ve skupině nebivololové a 34 % ve skupině placebové), 64 % pacientů mělo EFLK ≤ 35 %. Z celkového počtu 2 128 pacientů na konci studie tolerovalo léčbu nebivololem 65 % nemocných a 64,2 % pacientů bylo na placebo. Dávku ≥ 5 mg tolerovalo 80 % ve skupině s nebivololem a 87 % na placebo. Cílovou dávku beta-blokátoru 10 mg denně tolerovalo 68 % nemocných (68 % z 65 % léčených nebivololem na konci studie) a 80 % v placebové skupině (80 % pacientů z 64,2 % jedinců na terapii placebem na konci studie). Dopad léčby nebivololem na primární cílový ukazatel byl významný: relativní riziko úmrtí a hospitalizace z kardiiovaskulárních příčin bylo sníženo při použití nebivololu o 14 % (hazard ratio 0,86, $p = 0,039$). Nebyl žádný významný efekt nebivololu

na úmrtí z jakékoli příčiny a hospitalizaci z kardiovaskulárních příčin jako individuální cílové ukazatele ve studii SENIORS. Studie SENIORS tedy ukázala pozitivní efekt nebivololu na kombinovaný cílový ukazatel: mortalita a hospitalizace z kardiovaskulárních příčin u starších pacientů s CHSS. Jedna třetina pacientů ve studii SENIORS měla EFLK > 35 %, 50 % nemocných bylo ve věku nad 75 let a 37 % jedinců byly ženy. Příznivý efekt nebivololu začal být patrný šest měsíců od zahájení terapie, léčba byla velmi dobře snášena – 68 % pacientů dosáhlo maximální doporučené dávky [13].

Vysoká tolerabilita nebivololu u starších pacientů s CHSS by mohla být vysvětlena jeho unikátními farmakologickými vlastnostmi.

Klinická farmakologie nebivololu

Na základě výsledků velkých randomizovaných, placebem kontrolovaných mortalitních studií doporučují evropská guidelines pro léčbu chronického srdečního selhání čtyři beta-blokátory: carvedilol, bisoprolol, metoprolol sukcinát (ve formě s prodlouženým vylučováním) a nebivolol. Nebivolol je selektivní blokátor β_1 -receptorů s vasodilatačními vlastnostmi. Nebivolol je chemicky racemická směs dvou sloučenin s vysokou β_1 -selektivní blokační aktivitou bez vnitřní sympatomimetické aktivity. Nebivolol má unikátní hemodynamický a terapeutický profil, který je výhodný u esenciální hypertenze, ischemické choroby srdeční a chronického srdečního selhání. Nebivolol neovlivňuje nepříznivě funkci levé komory, zvyšuje tepový objem a nemá negativně inotropní efekt při zátěži [11]. Vasodilatační účinek nebivololu není závislý na blokádě α_1 -receptorů, která je obvykle spojena se symptomatickou hypotenzí a posturálním poklesem krevního tlaku hlavně u starších pacientů. Vasodilatační efekt nebivololu je vysvětlován inhibicí degradace oxidu dusnatého (NO). Nebivolol byl nejdříve testován jako účinné antihypertenzivum. Pozitivní efekt nebivololu u srdečního selhání je vysvětlován snížením neurohumorální aktivity sympatiky, snížením přetížení srdeční stěny, snížením tepové frekvence se zlepšením koronární perfuze a snížením výskytu koronárních příhod. Vysoká tolerabilita nebivololu s nízkým výskytem nežádoucích účinků je vysvětlována vysokou β_1 -selektivitou (a tím nízkým výskytem nežádoucích účinků neselektivních beta-blokátorů, jako jsou plicní příhody) a vasodilatačními vlastnostmi, které zajišťují prokrvení periferních tkání bez prudkého poklesu arteriálního tlaku.

Závěr

Několik studií a registrů prokázalo, že používání a dávkování beta-blokátorů u nemocných s CHSS není obvykle optimální [14]. Nedostatečné použití a dávkování beta-blokátorů je zřejmě především u starších pacientů [8]. Výsledky studie CIBIS-ELD ukázaly, že titrace dávky BB s dosažením cílové dávky může být u starších nemocných s CHSS obtížnější [10]. Nedosažení cílové dávky carvedilolu u starších pacientů se srdečním selháním by také mohlo být vysvětleno přísným doporučením pro cílovou dávku

carvedilolu dvakrát 50 mg pro pacienty s hmotností ≥ 85 kg [15]. Současná doporučení neuvádějí závislost cílové dávky carvedilolu na hmotnosti pacienta s cílovou dávkou 25 až 50 mg dvakrát denně [7].

Vysoká tolerabilita byla prokázána pro nebivolol ve studii SENIORS [6,13]. Starší pacienti mají vyšší riziko nežádoucích účinků spojených s léčbou beta-blokátorem (hlavně hypotenze, bradykardie a plicní příhody), navzdory tomu 68 % (68 % z 65 % pacientů užívajících nebivolol na konci studie) dosáhlo cílové dávky ve skupině léčené nebivololem. Vysoká snášenlivost nebivololu u starších pacientů s CHSS může být vysvětlena jeho unikátními farmakologickými vlastnostmi [11,12].

Několik faktorů limituje použití a dávkování beta-blokátorů u starších pacientů s CHSS, především přítomnost přidružených onemocnění, která představují relativní kontraindikaci pro tuto terapii: chronická obstrukční plicní nemoc, onemocnění periferních tepen a riziko posturální hypotenze a s tím spojené neurologické poruchy. Proto jsou kardioselektivní beta-blokátory lékem volby u pacientů se systolickým CHSS. Dalším faktorem spojeným s nedostatečným dávkováním beta-blokátorů u starších pacientů s CHSS je vysoký výskyt srdečního selhání se zachovanou EFLK. A pro klinický prospěch beta-blokátorů u pacientů se srdečním selháním se zachovanou EFLK chybějí důkazy.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor prohlašuje, že nemá žádný konflikt zájmů ve vztahu k problematice publikované v této práci.

Financování

Žádné.

Prohlášení autora o etických aspektech publikace

Výzkum byl veden podle etických zásad.

Literatura

- [1] J. López-Sendón, K. Swedberg, J. McMurray, et al., Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers, *European Heart Journal* 25 (2004) 1341–1362.
- [2] M. Packer, M.R. Bristow, J.N. Cohn, et al., The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group, *The New England Journal of Medicine* 334 (1996) 1349–1355.
- [3] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial, *Lancet* 353 (1999) 9–13.
- [4] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), *Lancet* 353 (1999) 2001–2007.
- [5] M. Packer, M.B. Fowler, E.B. Roecker, 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* 106 (2002) 2194–2199.
- [6] M.D. Flather, M.C. Shibata, A.J. Coats, et al., SENIORS Investigators, 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 (2005) 215–225.
- [7] J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker, et al., The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and

- chronic heart failure 2012, *European Heart Journal* 33 (2012) 1787–1847.
- [8] D.D. Sin, F.A. McAlister, The effects of beta-blockers on morbidity and mortality in a population-based cohort of 11,942 elderly patients with heart failure, *The American Journal of Medicine* 113 (2002) 650–656.
- [9] H. Krum, J. Hill, F. Fruhwald, et al., Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: the COLA II study, *European Journal of Heart Failure* 8 (2006) 302–307.
- [10] H.D. Düngen, S. Apostolovic, S. Inkrot, et al., on behalf of CIBIS-ELD Investigators, Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial, *European Journal of Heart Failure* 13 (2011) 670–680.
- [11] M. Mangrella, F. Rossi, F. Fici, F. Rossi, Pharmacology of nebivolol, *Pharmacological Research* 38 (6) (1998) 419–431.
- [12] I. Edes, Z. Gasior, K. Wita, Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study, *European Journal of Heart Failure* 7 (2005) 631–639.
- [13] D. Dobre, D.J. van Veldhuisen, G. Mordenti, et al., SENIORS Investigators, Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heart failure: data from the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) trial, *American Heart Journal* 154 (2007) 109–115.
- [14] J.G. Cleland, K. Swedberg, A. Cohen-Solal, et al., Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, The Euro Heart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: Part 2: treatment, *European Heart Journal* 24 (2003) 464–474.
- [15] The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology, Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005), *European Heart Journal* 26 (2005) 1115–1140.

Z anglického originálu přeložil autor.