

Beta-blokátory stále aktuální

(Beta blockers still relevant)

Jaroslav Brotánek

Interní klinika, 1. a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 3. 3. 2021

Přijat: 8. 3. 2021

Dostupný online: 18. 3. 2021

Klíčová slova:

Arytmie

Beta-blokátory

Bisoprolol

Hypertenze

Ischemická choroba srdeční

Sympatická nervová aktivita

Keywords:

Arrhythmias

Beta blockers

Bisoprolol

Coronary artery disease

Hypertension

Sympathetic nervous activity

SOUHRN

Beta-blokátory v současné medicíně stále patří mezi velmi důležité léky v celé řadě indikací. Měli bychom ale zvažovat okolnost, že i mezi jednotlivými beta-blokátory existují rozdíly, které mohou ovlivnit výsledný léčebný efekt či nežádoucí účinky. Proto bychom se měli při jejich výběru zaměřovat hlavně na látky, které jsou vysoce β_1 -selektivní, mají dobré farmakokinetické vlastnosti a jejich účinek je potvrzený řadou klinických studií.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Current clinical practice continues to regard beta blockers as very important drugs in a number of indications. What should be taken into account, however, is that individual beta blockers vary and that the differences between them may influence the overall treatment effect or side effects. In choosing the appropriate beta blockers, we should focus on the beta-1 selective agents which have good pharmacokinetic properties and whose efficacy has been proved by a whole range of clinical trials.

Úvod

Dalo by se říci, že jen málokterý lék po dobu své existence prodělal několik vzestupů a pádů a vyvolal různé kontroverzní názory tak jako beta-blokátory. Beta-blokátory spatřily světlo světa v 60. letech minulého století, kdy v roce 1960 významný skotský farmakolog James Whyte Black prvně syntetizoval látku nazývanou pronethalol. Bohužel se záhy ukázalo, že tento první beta-blokátor (BB) vykazoval závažný nežádoucí účinek – měl u myši proo-kogenní vliv, a proto ho nebylo možno klinicky využít. Brzy poté ale následoval nový lék – propranolol – Inderal, který již dosáhl léčebného uplatnění. Zprvu byly BB primárně určeny k léčbě pacientů s anginou pectoris. Prokazatelně zvyšovaly toleranci zátěže a snižovaly morbiditu a mortalitu těchto nemocných. Následně se ukázalo, že BB příznivě účinkují i u pacientů s prodělaným infarktem myokardu. Již v 60. letech minulého století byl také dokumentován jejich antihypertenzní efekt. Ale teprve s postupem času

byl prokázán i významný pozitivní účinek BB při léčbě chronického srdečního selhání.^{1,2}

Zvýšená sympatická aktivita

Nyní krátce odbočím a chvíli se zastavím u vlivu zvýšené sympatické aktivity. Její zvýšení vyvolává v organismu různé, výrazně negativní vlivy. Vegetativní nervový systém a systém renin-angiotenzin-aldosteron patří k evolučně nejstarším systémům, které se podílejí na zachování a regulaci homeostázy. Sympatický nervový systém ovlivňuje krevní tlak, tepovou frekvenci a srdeční kontraktilitu. Při jeho patologické aktivaci dochází k vazokonstrikci, vzestupu krevního tlaku a změnám v objemu cirkulujících tekutin. Zvýšení krevního tlaku vede k endoteliální dysfunkci a rozvoji aterosklerózy. Periferní vazokonstrikce vede ke snížení prokrvení svalů a ke vzniku inzulinové rezistence s následným rozvojem diabetes mellitus se všemi

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jaroslav Brotánek, Interní klinika, 1. a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, e-mail: jaroslav.brotanek@ftn.cz

DOI: 10.33678/cor.2021.032

jeho nežádoucími metabolickými dopady na organismus. V srdci je zvýšená aktivita sympatiku odpovědná za zvýšenou kontraktilitu myokardu, urychlenou tepovou frekvenci a ztrátu tepové variability.³ Zrychlená tepová frekvence se dnes hodnotí jako nezávislý prediktor zvýšeného rizika celkové mortality i mortality z kardiovaskulárních příčin. Tento fakt se opírá o řadu důkazů. Je jednoznačně známo, že zvířata, která mají pomalou tepovou frekvenci, se dožívají vysokého věku. Dá se tedy velmi zjednodušeně říci, že pomalá tepová frekvence vede k dlouhověkosti. Toto tvrzení podporuje řada klinických studií. Jednou z nejznámějších je Framinghamská studie, která sledovala 2 037 mužů s hypertenzí po dobu 36 let. Pacienti, kteří měli více než 84 pulsů za minutu, vykazovali mortalitu ze všech příčin více než dvojnásobnou nežli osoby s tepovou frekvencí 65 za minutu.⁴ Dvě studie na souborech pařížských pacientů přinesly podobné výsledky. První z nich prokázala 3,5× nižší riziko náhlé úmrtí u mužů s tepovou frekvencí < 60 pulsů za minutu než u těch, kteří vykazovali více než 75 pulsů za minutu. Druhá studie sledovala zhruba 12 tisíc mužů a 7 tisíc žen po dobu 18 let. Prokázala, že klidová tepová frekvence pohybující se v rozmezí 80–100 pulsů za minutu velmi významně zvyšuje celkovou mortalitu i mortalitu z kardiovaskulárních příčin, a to bez ohledu na pohlaví.⁵ Již výše jsem popsal, že existuje závislost mezi zvýšenou sympatickou aktivitou, tepovou frekvencí a diabetes mellitus. Tento fakt potvrdila studie z Chicaga. Prokázala na rozsáhlém souboru pacientů (více než 30 000 osob), že se stoupající tepovou frekvenci je vyšší riziko vzniku diabetes mellitus, zvláště významněji v okamžiku, kdy překročí 83 tepů za minutu. Zároveň potvrdila další nepříznivý fakt. Diabetici s tepovou frekvencí 83 pulsů a více mají dvakrát vyšší mortalitu.⁶ Placebová větev studie BEAUTIFUL hodnotila v subanalýze vliv tepové frekvence na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Prokázala, že pro každé zvýšení tepu o 5 za minutu se zvyšuje riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 8 %!⁷

Indikace beta-blokátorů

Vraťme se nyní k BB. Mezi jejich hlavní indikace v dnešní době patří hypertenze, ischemická choroba srdeční, kde indikace dělíme ještě do několika skupin – akutní infarkt myokardu, sekundární prevence po infarktu myokardu a angina pectoris. Mezi další indikace řadíme arytmie a chronické srdeční selhání. Nemůžeme opomenout ani nekardiální indikace, kde jsou nejdůležitější zřejmě tyreo-toxikóza a esenciální tremor, v lokální podobě pak léčba glaukomu.

Positivní terapeutický efekt BB je bytostně svázán se zvýšenou sympatickou aktivitou a jejím ovlivněním. Ale přesný mechanismus účinku BB, zvláště u hypertenze, dosud stoprocentně neznáme. I sám James Whyte Black jednou podotknul, že stále přesně neznáme všechny jejich účinky. BB zasahují nejenom do sympatoadrenálního systému, ale ovlivňují rovněž i systém renin-angiotenzin-aldosteron potlačením sekrece reninu. Hlavním účinkem BB u hypertenze je zřejmě blokáda presynaptických beta-receptorů se snížením uvolňování noradrenalinu. Léčba BB vede ke snížení periferního cévního odporu. Jejich podávání brání

negativnímu vlivu katecholaminů na krevní tlak při zátěži a stresu.⁸ Ovlivňují hodnoty krevního tlaku v klidu i po zátěži a nevedou k ortostatické hypotenzi.⁹ Snižují emočně navozené zvýšení krevního tlaku a tepové frekvence.

Nejvíce rozporů u BB bylo v případech jejich velmi časté indikace, kterou je hypertenze. V roce 2006 je autoři britských guidelines (NICE) vyřadili z první volby při léčbě nekomplikované hypertenze a doporučili je užívat až jako lék čtvrté volby. Vycházeli přitom hlavně ze studií LIFE či ASCOT-BPLA. V první z těchto studií byl BB atenolol méně účinný v prevenci CMP nežli losartan, v druhé pak kombinace atenololu spolu s thiazidovým diuretikem byla horší v prevenci kardiovaskulárních komplikací oproti léčbě inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) spolu s dihydropyridinovým blokátorem kalciových kanálů. Při obhajobě BB však nesmíme zapomenout, že obě studie testovaly vliv kombinace terapie v léčbě hypertenze. Dále byl použit BB atenolol, který má nejnižší kardioselektivitu. Navíc, ač nemá 24hodinový účinek, byl přesto podáván pouze jedenkrát denně. Evropská společnost pro hypertenzi a Evropská kardiologická společnost se však tak macešky k BB nezachovala a ponechala je mezi pěti základními třídami antihypertenziv. Pro tento krok mluví například metaanalýzy, které dokazují, že BB podávané hypertonikům při srovnání s placebem významně snižují riziko CMP, srdečního selhání a dalších závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod.¹⁰ Další publikace prokazují, že BB snižují výskyt CMP o 17 % a všech kardiovaskulárních příhod o 11 %. Je to sice přece jen trochu méně než například u ACEI, ale stále staticky významné.¹¹ I jiná velmi rozsáhlá metaanalýza, která hodnotila 147 studií zabývajících se léčbou hypertenze, prokázala, že BB snižují výskyt CMP o 17 %, ale výrazněji lépe účinkují u pacientů s již prodělaným infarktem myokardu.¹²

Jak jsem se již zmínil výše, v mnoha studiích byl jako komparátor použit atenolol, se všemi již možnými citovanými nepříznivými dopady. Pojďme si ale položit otázku, jak by asi vypadaly tyto studie, kdyby v nich byl použit některý moderní vysoce β_1 -selektivní BB? Ve studii, která srovnávala efekt léčby hypertenze pomocí 24hodinové monitorace krevního tlaku, byl porovnáván atenolol a bisoprolol. Bisoprolol prokázal mnohem významnější pokles tlaku nežli atenolol.¹³ V jiné podobné studii byl u esenciální hypertenze prokázán větší pokles tepové frekvence po bisoprololu nežli po atenololu.¹⁴ I při srovnání s dalším BB metoprololem v nedávno publikované studii CREATIVE bisoprolol významně více snižoval tepovou frekvenci oproti metoprololu.¹⁵ Tyto práce porovnávaly efekt léčby v rámci jedné lékové skupiny. A hned se nabízí další otázka. Jak by vlastně situace vypadala v rámci jiných lékových tříd? Odpověď na ni nám dává studie GENRES. Hodnoceny byly čtyři léky z různých lékových skupin v monoterapii. I zde byla k hodnocení použita 24hodinová monitorace krevního tlaku. Nejlépe se umístil bisoprolol, který nejvíce snížil systolický i diastolický krevní tlak. Za ním se v sestupném pořadí umístily losartan, amlodipin a hydrochlorothiazid.¹⁶

Další indikací BB je ischemická choroba srdeční. První studie, která popsala příznivý vliv BB na zlepšení prognózy pacientů po prodělaném infarktu myokardu, byla práce norských autorů s BB timololem v roce 1981. U pacientů po nedávno prodělaném infarktu myokardu je

podávání BB spojeno s významným poklesem mortality a/nebo kardiovaskulárních příhod.¹⁷ I v případě pacientů se symptomatickou anginou pectoris jsou BB jednoznačně upřednostňovány. V současných guidelines jsou doporučovány v síle doporučení IA.¹⁸ Pozitivní vliv BB je zde navozen několika faktory. Prvním z nich je snížení srdeční práce. Dalším je vliv sinusové bradykardie na prodloužení diastoly, a tím zlepšení koronárního průtoku. Třetím významným faktorem je antiarytmické působení zvýšením fibrilačního prahu.

A s tímto posledním faktorem se dostávám k další významné indikaci BB, kterou jsou arytmie. BB působí dobře jak na supraventrikulární, tak i na komorové arytmie. K jejich výhodě patří i to, že vlastně nemají proarytmogenní efekt. Když ale pročítám indikace uvedené v SPC, jsem někdy překvapen, že zde u některých BB arytmie zcela chybí. Například, v současné době u tak často se vyskytující arytmie, jakou je fibrilace síní, jsou BB jednoznačně indikovány. Dle doporučení Evropské kardiologické společnosti pro léčbu fibrilace síní jsou BB lékem první volby při strategii kontroly frekvence („rate control“), zvláště v případě přítomné hypertenze a srdečního selhání se sníženou i zachovanou ejekční frakcí. Jsou ale také indikovány v případě pacientů s fibrilací síní i bez těchto komorbidit. Mezi jednotlivými BB doporučenými evropskými guidelines ke strategii rate control u fibrilace síní jmenovitě figuruje bisoprolol podávaný v dávce 1,25–20 mg jedenkrát denně.¹⁹ A ischemická choroba srdeční a srdeční selhání, k jejichž léčbě je bisoprolol jednoznačně indikován (i dle SPC), často vyvolávají různé arytmie.

Ještě zhruba před třiceti lety byly BB v léčbě srdečního selhání považovány za absolutně kontraindikované. Předpokládalo se, že negativní inotropní efekt BB povede ke zhoršení systolické funkce selhávajícího srdce. I profesor Waagstein, který jako první se svým týmem začal experimentálně podávat BB pacientům se srdečním selháním a zvýšenou tepovou frekvencí, měl na svém pracovišti se studií nemalý problém. Byl za ni dokonce zbaven vedoucího postavení. Profesor Waagstein vycházel z předpokladu, že při srdečním selhání dochází k výraznému zvýšení sympatické aktivity. Domníval se, že jejím potlačením se může zlepšit stav nemocných. Že jeho úvaha byla správná, dokazuje to, že v dnešní době BB patří k základním stavebním kamenům při léčbě srdeční insuficience při nejvyšší síle doporučení IA dle posledních evropských guidelines z roku 2016.²⁰

Pozitivní účinek BB u srdečního selhání potvrdily četné studie. U bisoprololu proběhly dokonce tyto studie hned tři. V první studii – CIBIS I – byl podán bisoprolol pacientům s funkční klasifikací NYHA III a IV. Bisoprolol byl titrován do dávky 5 mg. 90 % pacientů užívalo zároveň ACEI. Ve výsledku po podání bisoprololu se při srovnání s placebem zlepšil stav nemocných, mortalita poklesla o 25 % a snížila se i četnost hospitalizací pro srdeční selhání.²¹ Ve studii CIBIS II byl u 2 647 pacientů (opět ve funkční klasifikaci NYHA III–IV) k léčbě ACEI a diuretiky přidán bisoprolol, který byl titrován do maximální dávky 10 mg denně. Studie byla předčasně ukončena pro zjevný pozitivní efekt bisoprololu. Celková mortalita při podávání bisoprololu poklesla o 34 %. Podrobná analýza ukázala, že rovněž výrazně klesl výskyt náhlé smrti, a to až o 44 %.²² Nakonec ve studii CIBIS III byl pacientům v jedné léčebné větvi nasazen ACEI ena-

lapril, po šesti měsících k němu byl přidán bisoprolol. Ve druhé větvi bylo pořadí přesně obrácené. Výsledky ukázaly, že v obou léčebných skupinách nebyl žádný rozdíl, takže je jedno, kterým lékem léčbu zahájíme.²³ Bisoprolol ale výrazněji snižoval tepovou frekvenci. V poslední době se však objevují názory, které byly prezentovány například na 29. kongresu Evropské společnosti pro hypertenzi v Miláně v roce 2019, že u pacientů s nově diagnostikovaným srdečním selháním je nejvyšší mortalita v počátku onemocnění, a to hlavně kvůli náhlé smrti. A jak již vyplynulo i ze studie CIBIS II, bisoprolol ji významně redukuje. Proto bychom měli vždy zvažovat, zda v těchto případech v úvodu léčby neupřednostníme BB.

Nemohu se krátce nezastavit u nežádoucích účinků BB. BB jsou velmi často spojovány se zhoršením glycidového a lipidového metabolismu. To se ale týkalo hlavně neselektivních BB. V tomto směru poněkud překvapivě ukázala studie UKPDS, že u diabetiků po dvaceti letech sledování byla nižší mortalita při podávání BB nežli při podávání ACEI.²⁴ Rovněž často se od terapie BB ustupuje u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) a astmatem. Přitom ale pacienti s CHOPN často umírají na srdeční selhání a ischemickou chorobu srdeční (až v 37 %), což převyšuje mortalitu na vlastní plicní onemocnění.²⁵ Proto nepodání BB v těchto případech může mít pro pacienta velmi nepříznivý dopad. Samozřejmě musíme dávku BB pomaleji titrovat a sledovat klinický stav pacienta a plicní funkce. Dle literárních dat BB dokonce snižují četnost exacerbací CHOPN.²⁶ U bronchiálního astmatu je situace poněkud složitější, protože zde BB mohou vyvolat bronchospasmus, ale i zde v indikovaných případech je možno opatrně podat s postupnou titrací.

Vlastnosti beta-blokátorů

V předchozím textu jsem vyzdvihl hlavně kardioselektivní BB. Můžeme ale i ty rozdělit podle nějakých dalších vlastností? Jednou z nich je například farmakokinetika. V loňském roce byla publikována velká studie, která se zabývala právě touto otázkou.²⁷ Hodnotil se zde tzv. variační koeficient. Ten znamená, jaká je při stejném dávkování plocha pod křivkou a maximální koncentrace léčiva. Ukázalo se, že metoprolol, propranolol, carvedilol a nebivolol vykazovaly vysokou variabilitu, opačná situace byla u bisoprololu.²⁷ Vysoká variabilita souvisela s lipofilitou BB (první čtyři jmenované BB jsou lipofilní). Látky s vysokou variabilitou mají nižší biologickou dostupnost a výrazný „first-pass effect“ při metabolismu, dále vykazují větší četnost lékových interakcí. Jejich eliminace z organismu probíhá hlavně hepatální cestou, což při jaterní insuficienci vede ke kumulaci léků. A kardiální insuficience se často pojí se zhoršením jaterních funkcí. V populaci se vyskytují pacienti, kteří mají na základě genového polymorfismu u těchto léků zpomalený nebo naopak zrychlený metabolismus, takže u nich může snadno dojít k předávkování nebo poddávkování. Naopak hydrofilní BB, jako bisoprolol a atenolol, mají dobrou biologickou dostupnost s nízkým výskytem lékových interakcí.

Bisoprolol se z řady ostatních BB vymyká i jinými vlastnostmi. Dominuje u něj vysoká β_1 -selektivita, která patří k jedné z nejvyšších v celé lékové skupině. Další příznivou

vlastností je duální metabolizace. Eliminace u něj probíhá z jedné poloviny renální cestou, z druhé pak cestou hepatální. Tento dvojí metabolismus vyžaduje redukci dávek až při vysokém stupni insuficience jednoho či druhého orgánového systému. Při perorálním podání se bisoprolol resorbuje z 90 % a jeho vstřebávání není vázáno na příjem potravy. Dlouhý biologický poločas bisoprololu (10–12 hodin) umožňuje jeho dávkování jedenkrát denně. Bisoprolol se jeví metabolicky neutrální, za což je jistě odpovědná jeho vysoká β_1 -selektivita. Ve studii se srdečním selháním a diabetes mellitus, kdy pacienti byli léčeni bisoprololem, došlo k poklesu hodnoty glykovaného hemoglobinu z 7,0 na 6,9 %. Zároveň nedošlo ke vzestupu tělesné hmotnosti a zhoršení plazmatických koncentrací triglyceridů, LDL cholesterolu i HDL cholesterolu.²⁸ Nežádoucí účinky léčby bisoprololem se vyskytují zřídka, ve studiích byly srovnatelné s placebem.²⁹

Závěr

V případě beta-blokátoru bisoprololu máme před sebou vysoce účinný lék se širokým spektrem indikací. Jedná se o lék bezpečný, s minimem nežádoucích účinků. Pacienty je dobře snášen, dávkování jedenkrát denně podporuje i dobrou compliance nemocných. Duální metabolizace umožňuje podávání i u pacientů s renální či jaterní insuficiencí. V neposlední řadě je důležité zmínit i velmi flexibilní dávkování v několika různých dostupných silách obsažených v tabletách, což usnadňuje léčbu lékařům.

Financování

Tento článek vznikl za finanční podpory společnosti Merck spol. s r. o.

Literatura

1. Widimský J. Současné postavení beta-blokátorů v léčbě hypertenze. *Postgrad Med* 2010;12:929–934.
2. Hradec J. Skutečně máme v léčbě hypertenze zatratit beta-blokátory? *Kap Kardiol* 2010;2:105–109.
3. Zvýšená aktivita sympatiku se významně promítá do skutečné prognózy nemocných. *Med Tribune* 2017;13(10):B5.
4. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:1148–1154.
5. Benetos A, Rudnicki A, Thomas F, et al. Resting Heart Rate: Independent Predictor of Total and CV Mortality in Men and Women. *Hypertension* 1999;33:44–52.
6. Carnethon MD, Yan L, Greenland P, et al. Heart Rate is Associated with Diabetes Diagnosis and Mortality. *Diabetes Care* 2008;31:335–339.
7. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817–821.
8. Widimský J. Současné postavení beta-blokátorů v léčbě hypertenze. *Postgrad Med* 2010;12:929–934.
9. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281–1285.
10. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:195–211.
11. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD 001841.
12. Law MH, Morfia JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Br Med J* 2009;338:1665–1683.
13. Neutel JM, Smith DH, Ram CV, et al. Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black and nonblack) using ambulatory blood pressure monitoring. *Bisoprolol Investigators Group. Am J Cardiol* 1993;72:41–46.
14. Wheeldon NM, MacDonald TM, Prasad N, et al. A double-blind comparison of bisoprolol and atenolol in patients with essential hypertension. *Int J Med* 1995;88:865–870.
15. Tianlun Y, Yinong J, Yuming H, et al. Comparison of bisoprolol to a metoprolol CR/ZOK tablet for control of heart rate and blood pressure in mild-to-moderate hypertensive patients: the CREATIVE study. *Hypertens Res* 2017;40:79–86.
16. Hiltunen TP, Suonsyrja T, Hannila-Handelberg T, et al. Predictors of antihypertensive drug responses: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 2007;20:311–318.
17. Mates M, Kala P, Paleček T, et al. Doporučené postupy ESC pro diagnózu a léčbu chronických koronárních syndromů, 2019. Souhrn dokumentu vypracovaný Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2020;62:199–233.
18. Ošťádal P, Táborský M, Linhart A, et al. Stručný souhrn doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po infarktu myokardu. *Cor Vasa* 2019;61:e471–e480.
19. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020;42:373–498.
20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
21. CIBIS Investigators and committees. A Randomized Trial of β -Blockade in Heart Failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765–1773.
22. CIBIS-II Investigators and committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
23. Farmakoterapie chronického srdečního selhání: jak vybrat správný beta-blokátor? *Med Tribune* 2015;11(3):B8.
24. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565–1575.
25. Sova M, Kamasová M, Václavík J, et al. Betablokátory a chronická obstrukční nemoc. *Vnitř Lék* 2016;62:305–307.
26. Bhatt SP, Wells JM, Kinney GI, et al. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax* 2016;71:8–14.
27. Agesen FN, Weeke PE, Hansen PT, et al. Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology. *Pharmacol Res Perspect* 2019;7:e00496.
28. Wai B, Kearney LG, Hare DL, et al. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:14.
29. Doležal T. Bisoprolol v terapii srdečního selhání. *Remedia* 2002;12:219–220.