Přehledový článek | Review article

Proč využít fixní kombinaci bisoprolol/perindopril u hypertoniků s ICHS?

(Why to use fixed dose perindopril, bisoprolol combination in hypertonics with CHD?)

Ondřej Petrák

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze, III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:
Vložen do systému: 12. 1. 2023
Přijat: 16. 1. 2023
Dostupný online: 26. 1. 2023

Klíčová slova:
Arteriální hypertenze
Bisoprolol
Fixní kombinace
Ischemická choroba srdeční
Perindopril

SOUHRN

Kardiovaskulární onemocnění jsou celosvětově nejčastější příčinou úmrtnosti. Arteriální hypertenze patří k ovlivnitelným rizikovým faktorům aterosklerózy a její časná léčebná intervence významně snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Léčbu musíme přizpůsobit jednotlivému pacientovi na míru dle závažnosti hypertenze a jeho kardiovaskulárnímu i metabolickému rizikovému profilu. Fixní kombinace má řadu výhod od lepšího a rychlejšího dosažení cílových hodnot krevního tlaku přes menší množství nežádoucích účinků až po zlepšení adherence k léčbě. Kombinace beta-blokátoru (bisoprololu) a inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (perindoprilu) má komplementární účinky na sympatický nervový systém a osu renin-angiotenzin-aldosteron. Kombinace těchto léků účinně snižuje krevní tlak i tepovou frekvenci, což zlepšuje kardiovaskulární prognózu vybraných nemocných. Článek je věnován indikacím těchto léků u pacientů jak v léčbě nekomplikované hypertenze, tak v sekundární prevenci u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Důraz je kladen zejména na postavení beta-blokátorů.

© 2023, ČKS.

Keywords:
Arterial hypertension
Bisoprolol
Ischemic heart disease
Fixed dose combination
Perindopril

SUMMARY

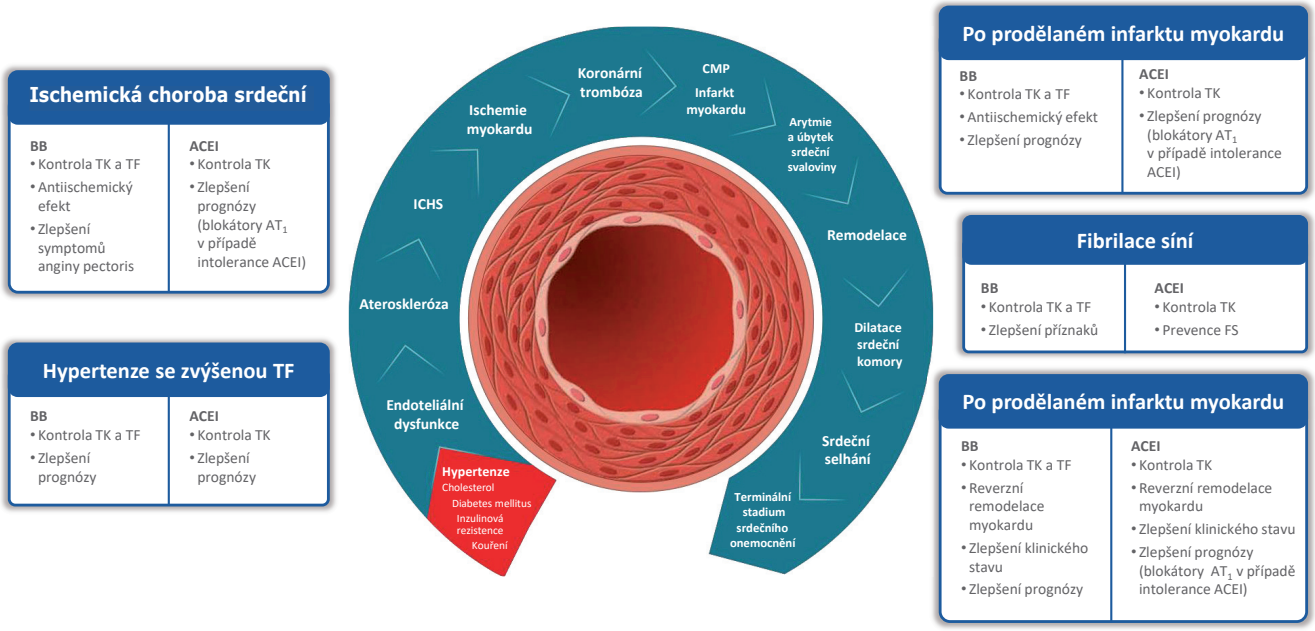
Cardiovascular disease is the leading cause of mortality worldwide. Arterial hypertension is one of the earliest risk factors of atherosclerosis and early intervention significantly reduces cardiovascular morbidity and mortality. We have to tailor the treatment to individual patients according to their hypertension subclass and their cardiovascular and metabolic risk profile. The fixed combination has a number of advantages, from better and faster achievement of blood pressure target values, through fewer side effects to improved adherence to treatment. The combination of a beta-blocker (bisoprolol) and an ACE inhibitor (perindopril) has complementary effects on the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone axis. The combination of these drugs effectively reduces blood pressure and heart rate, which improves the cardiovascular prognosis of selected patients. The article is devoted to the indications of these drugs in patients both in the treatment of uncomplicated hypertension and in secondary prevention in patients with ischemic heart disease. The emphasis is placed especially on the position of beta-blockers.

Arteriální hypertenze a její kontrola

Arteriální hypertenze je časný a ovlivnitelný rizikový faktor aterosklerózy, a tedy i ischemické choroby srdeční. Vysoký krevní tlak je zcela počáteční fází tzv. kardiovaskulárního kontinua pro srdeční onemocnění (obr. 1). Časnou kontrolou krevního tlaku můžeme výrazně ovlivnit kardiovaskulární prognózu našich pacientů. Současná doporučení určují jako cílové hodnoty klinického krevního tlaku hodnoty nižší než 140/90 mm Hg u všech hypertoniků a v případě vysoce rizikových nemocných se snahou o dosažení hodnot 130/80 mm Hg, a to nejlépe do tří měsíců od zahájení léčby.[1–3] I přes jasná doporučení však v reálné praxi bývá dosažení dobré kontroly krevního tlaku obtížné.[4] Studie EUROASPIRE sledující asymp-

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D., Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze, III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, e-mail: Ondrej.Petrak@vfn.cz
DOI: 10.33678/cor.2023.004

Tento článek prosím citujte takto: Petrák O. Proč využít fixní kombinaci bisoprolol/perindopril u hypertoniků s ICHS? Cor Vasa 2023;65:77–81.



Obr. 1 – Kombinace beta-blokátoru a ACEI v průběhu kardiovaskulárního kontinua pro srdeční onemocnění. Převzato z [8]. ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; BB – beta-blokátor; ICHS – ischemická choroba srdeční; TF – tepová frekvence; TK – krevní tlak.

tomatické jedince ve vysokém kardiovaskulárním (KV) riziku zjistila, že pouze u 42 % bylo dosaženo cílových hodnot krevního tlaku i přes užívanou antihypertenzní léčbu.[5] Obdobné jsou i výsledky jiných výzkumů, např. 44 % léčených Američanů nemá krevní tlak pod kontrolou.[6] A přitom nedostatečně léčená hypertenze je spojena s vyšší celkovou mortalitou i mortalitou z kardiovaskulárních příčin ve srovnání s normotoniky.[7] Evropský průměr úspěšné kontroly krevního tlaku u léčených hypertoniků je 49 % a v České republice je to 45 %.[4]

Fixní kombinační léčba

Dnes již víme, že se není nutno obávat kombinační terapie již od počátku léčby hypertenze. Spojení dvou léků s rozdílným mechanismem působení má řadu výhod, zejména výraznější vliv na pokles krevního tlaku,[9] časnější ochranu před hypertenzí navozeným orgánovým postižením,[10] méně nežádoucích účinků, a tedy i lepší adherenci a v neposlední řadě i omezení lékařovy inercie.[11] V tomto smyslu hovoří všechna doporučení z posledních let, nicméně upozorňují i na výjimky, jako je nízkorizikový hypertonik 1. stupně nebo křehký senior, u nichž je lepší zahajovat léčbu monoterapií. Kombinace inhibitoru systému renin-angiotenzin (inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] nebo sartanu) s beta-blokátorem má své specifické postavení v léčbě hypertenze, a to zejména u pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční. Následující text je zaměřen na tuto kombinaci v léčbě hypertenze a ICHS. O benefitu ACEI bylo v léčbě napsáno mnoho a je všeobecně známo, i proto všechna odborná doporučení odborných společností po celém světě doporučují tyto léky jako první volbu v léčbě hypertenze. Jaké je však postavení beta-blokátorů?

Důkazy pro beta-blokátory v léčbě nekomplikované hypertenze

Beta-blokátory jsou současnými doporučeními pro léčbu hypertenze poněkud odsunuty na okraj. Přestože právem patří do hlavní třídy antihypertenziv, jsou v iniciální fázi léčby hypertenze doporučovány jen v indikovaných případech, kterými se rozumějí komorbidity jako ICHS, symptomatická angina pectoris, stavy po infarktu myokardu, srdeční selhání nebo fibrilace síní. Důvody, proč v léčbě hypertenze nepreferujeme beta-blokátory, jsou metabolické. Metaanalýza 12 studií popsala souvislost mezi užíváním beta-blokátoru a nově vzniklého diabetes mellitus 2. typu zejména u nemocných s již vyjádřeným metabolickým syndromem.[12] Na druhou stranu řada studií a metaanalýz potvrdila, že podávání beta-blokátorů ve srovnání s placebem je spojeno s nižším rizikem CMP, srdečního selhání a vážnými kardiovaskulárními příhodami. Pokud je srovnáván beta-blokátor s ostatními antihypertenzivy, je považován za stejně účinný v prevenci KV příhod. Jedinou výjimkou je cévní mozková příhoda (CMP), kde v rámci Cochraneovy analýzy byl popsán vyšší výskyt cerebrovaskulárních příhod u nemocných léčených beta-blokátorem ve srovnání s blokátorem renin-angiotenzinu či blokátorem kalciových kanálů.[13] Na tento výsledek je však nutno nahlížet v kontextu hodnocených studií, což byly dominantně studie ASCOT[14] a INVEST,[15] ve kterých byl jako komparátor volen atenolol navíc podávaný jen jednou denně s krátkým biologickým poločasem necelých šest hodin. Je tedy zřejmé, že tento lék není schopen ovlivnit noční a ranní vzestupy krevního tlaku, které bývají považovány za nejrizikovější pro vznik CMP.

Často je v souvislosti s beta-blokátory uváděna subanalýza studie ASCOT označovaná jako CAFÉ (Conduit Artery Functional Endpoint), která ukázala, že atenolol je méně účinný ve snižování centrálního systolického

krevního tlaku ve srovnání se skupinou léčenou perindoprilem/amlodipinem.[16] Nicméně beta-blokátory jsou velmi rozmanitou skupinou s rozdílnou farmakokinetikou a farmakodynamikou, a tedy jistě odlišným efektem na kardiovaskulární aparát. Například randomizovaná studie srovnávající efekt bisoprololu a atenololu u dosud neléčených hypertoniků ukázala identický vliv na snížení brachiálního krevního tlaku, ale jen bisoprolol významně snižoval centrální systolický a pulsní tlak.[17] A tak lze konstatovat, že atenolol, svého času celosvětově nejpředepisovanější antihypertenzivum, jistě nebyl vhodnou volbou pro srovnání s jinými třídami léků pro svou relativně krátkou dobu působení a malý účinek na centrální systolický tlak.

Můžeme tedy beta-blokátor použít v léčbě prosté hypertenze, bez dalších kardiovaskulárních komorbidit?

Ano, můžeme ho s výhodou využít u nemocných se zvýšenou sympatikotonií a hyperkinetickou cirkulací. Autonomní nervový systém se podílí na mnoha homeostatických funkcích včetně řízení energetické bilance a kontrole krevního tlaku. Pacienti s arteriální hypertenzí a tepovou frekvencí nad 80/min na podkladě zvýšené sympatikotonie mají vyšší kardiovaskulární riziko než jedinci s tepovou frekvencí (TF) nižší než 80/min.[18] Například čím vyšší je tepová frekvence, tím větší je index hmotnosti levé komory.[19] Ve studii VALUE zůstávalo vyšší kardiovaskulární riziko u jedinců se zvýšenou tepovou frekvencí, a to i přestože jejich krevní tlak byl dobře kontrolován.[20] Zdá se tedy, že k optimálnímu snížení kardiovaskulárního rizika je zapotřebí nejen dobrá kontrola krevního tlaku, ale i tepové frekvence, což otevírá prostor pro beta-blokátory, případně i non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů.

Optimální kontrola hypertenze způsobené nadměrnou aktivací sympatiku tedy bude vyžadovat přidání beta-blokátoru do léčby. Volba selektivního beta$_1$-blokátoru povede k inhibici sympatiku v srdci a ledvinách, a přitom zachová vazodilataci zprostředkovanou beta$_2$-receptory a sníží riziko nežádoucích účinků způsobených blokádou beta$_2$-receptorů v plicích a periferních tkáních.

Léčba hypertenze u ischemické choroby srdeční

Ischemická choroba srdeční zůstává celosvětově nejčastější příčinou úmrtí.[21] Cílem naší léčby je zabránit další ischemii, zlepšit kvalitu života a předcházet dalším kardiovaskulárním příhodám a předčasné smrti. To označujeme jako sekundární prevenci ICHS. Jestliže jsme v předchozí části v léčbě nekomplikované hypertenze váhali nad nasazením beta-blokátoru, tak v případě ICHS po prodělané kardiovaskulární příhodě je to naopak jeden z pilířů léčby.

Důkazy pro beta-blokátory v léčbě ICHS

Beta-blokátory se doporučují jako lék první volby pro jejich antiischemický efekt na myokard (negativní chronotropní, inotropní, dromotropní a bathmotropní efekt) s tím, že cílová klidová tepová frekvence by měla být 55–60/min.[22] Ve studii TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) bylo 631 pacientů se stabilní anginou pectoris a EKG změnami při zátěži randomizováno na osm týdnů buď k terapii bisoprololem, nebo nifedipinem.[23] Bisoprolol se ukázal jako účinnější ve snížení počtu a trvání přechodných ischemických příhod. Dostatek silných důkazů o benefitu beta-blokátorů máme u osob po prodělaném infarktu myokardu a/nebo s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, kde je léčba spojena s významným snížením úmrtnosti i dalších kardiovaskulárních příhod. Naopak nemáme dostatek studií, které by to samé potvrzovaly u nemocných s ICHS bez předchozího infarktu myokardu nebo srdečního selhání.[24]

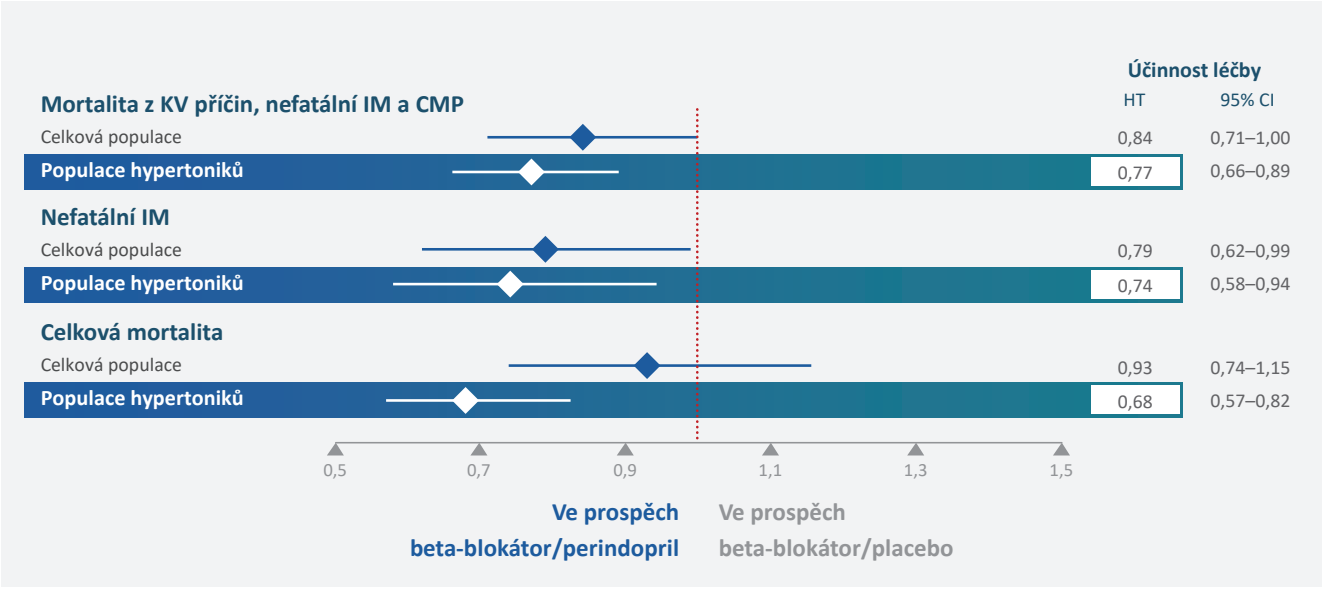
Nedávná analýza britského registru porovnávala incidenci a riziko úmrtí a kardiovaskulárních příhod u pacientů s anginou pectoris užívajících monoterapii bisoprololem oproti jiným beta-blokátorům anebo ostatním antihypertenzivům podaným v primární péči.[25] Výsledkem bylo zjištění, že nově zjištěná angina pectoris léčená bisoprololem byla spojena s významným snížením rizika úmrtí (o 50 %), kardiovaskulárních příhod (o 23 % anginy pectoris, o 55 % infarktu myokardu a o 39 % fibrilace síní) ve srovnání s ostatní léčbou. Bisprolol je tak jistě vhodnou volbou v první linii.

V doporučeních Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi pro léčbu arteriální hypertenze jsou beta-blokátory uvedeny jako třída důkazů I, úroveň A, pro použití u pacientů s hypertenzí a anamnézou infarktu myokardu, a to na základě meta-analýzy ze 147 randomizovaných studií s antihypertenzivy.[1] Tato analýza prokázala, že léčba beta-blokátory je spojena s 29% snížením ischemických příhod (relativní riziko 0,71, 95% CI 0,66–0,78), a to nad rámec efektu na krevní tlak.[26] Léčba jinými třídami léků bez ohledu na ICHS či podávání beta-blokátorů u osob bez ICHS vedla také k poklesu relativního rizika, ale méně významnému (o 15 %, $p < 0{,}001$). Nicméně tento efekt trvá jen několik let po prodělaném infarktu.

Synergická neuroendokrinní blokáda (kombinace beta-blokátoru a ACEI)

Podání beta-blokátoru a ACEI můžeme označit za komplexní neuroendokrinní blokádu. Beta-blokátor ovlivňuje autonomní nervový systém, zejména snížením srdečního výdeje přímým vlivem na beta-adrenergní receptory myokardu. ACEI zase prostřednictvím blokády systému renin-angiotenzin navozuje vazodilataci, čímž snižuje periferní cévní rezistenci.

Bisoprolol a perindopril mají komplementární mechanismus účinku a dobrou evidenci u některých vysoce rizikových skupin. Bisoprolol je kardioselektivní beta-blokátor s 19násobně vyšší afinitou k beta$_1$-receptoru než beta$_2$-receptoru a dostatečně dlouhý biologický poločas zajišťuje více než 24hodinové působení.[27] Z třídy ACEI má zase perindopril nejvyšší selektivitu pro bradykininová vazebná místa a také dostatečně dlouhé 24hodinové působení.[28] Důkazy o výhodách perindoprilu v kombi-



Obr. 2 – Údaje z retrospektivní souhrnné analýzy pacientů ze tří velkých výsledných studií perindoprilu, kteří dostávali perindopril nebo placebo a již byli léčeni beta-blokátorem. Přidání perindoprilu k léčbě beta-blokátory bylo spojeno se snížením rizika primárního kombinovaného cílového ukazatele (mortality z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody), jakož i sekundárních cílových ukazatelů (nefatálního infarktu myokardu a mortality ze všech příčin).[31] CMP – cévní mozková příhoda; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární.

naci s beta-blokátorem pocházejí ze studie, kde 12 000 pacientů se stabilní ICHS po infarktu myokardu či s anginou pectoris bylo randomizováno na terapii perindoprilem nebo placebem.[29] V této skupině nemocných bylo 62 % pacientů již léčeno beta-blokátory a přidání perindoprilu u nich vedlo k 24% snížení relativního rizika kombinovaného primárního cílového ukazatele (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a resuscitovaná srdeční zástava) ve srovnání se skupinou užívající beta-blokátor s placebem.[30] Tyto údaje byly rozšířeny o retrospektivní souhrnnou analýzu pacientů s vaskulárním onemocněním ze tří velkých studií, kteří užívali perindopril nebo placebo a již byli na terapii beta-blokátory. Výsledky potvrdily předchozí zjištění[31] (obr. 2).

Fixní kombinace bisoprololu a perindoprilu

První fixní kombinace beta-blokátoru a ACEI je dostupná od roku 2017 a je indikována u arteriální hypertenze, stabilní ischemické choroby srdeční a/nebo srdečního selhání. Údaje podporující přínosy bisoprololu/perindoprilu podávaných ve fixní kombinaci pocházejí ze studie u 2 394 pacientů s ICHS, která sledovala ovlivnění tlaku a srdeční frekvence. Jednalo se o pacienty původně léčené bisoprololem, kterým byla předepsána fixní kombinace. Po čtyřtýdenní léčbě 85 % pacientů dosáhlo srdeční frekvence nižší než 70/min a 87 % pacientů krevního tlaku nižšího než 140/90 mm Hg. Fixní kombinace také snížila frekvenci anginózních obtíží a zlepšila adherenci k léčbě.[8]

Dále přidání stejné fixní kombinace pacientům po revaskularizaci myokardu pro akutní koronární syndrom (velmi vysoce riziková populace) vedlo k dosažení cílových hodnot TK a srdeční frekvence do jednoho měsíce od zahájení terapie a stabilizaci těchto hemodynamických hodnot a klinických příznaků po celou dobu sledování (tři měsíce). A díky tomu mohli být časněji zařazeni do kardiorehabilitačních programů.[8]

Adherence k terapii je zásadní

Fixní kombinace dnes patří k základní volbě v terapii jak arteriální hypertenze, tak všech jejích komplikací. Špatná compliance k terapii nemusí být nutně jen důsledkem odmítání léčby jako takové, ale příliš velké množství tablet může vést k chybám v dávkování, nechtěnému opomenutí některých léků apod. To potvrzuje i nedávno uvedená studie SECURE, která sledovala rozdíl v užití statinu, acetylsalicylové kyseliny a ACEI buď v jedné tabletě (polypill), nebo jako volné kombinace u nemocných s ICHS, po prodělaném infarktu myokardu v posledních šesti měsících. Cílem 36měsíčního sledování bylo srovnání kardiovaskulární morbidity a mortality.[32] Užívání fixní kombinace v jedné tabletě bylo spojeno s významným snížením rizika KV komplikací (o 24 %) ve srovnání s volnou kombinací léků (HR 0,76; 95% CI 0,06–0,96; p = 0,02).

Závěr

Existují spolehlivé důkazy o výhodách použití beta-blokátoru a ACEI u pacientů s hypertenzí a zvýšenou srdeční frekvencí, ischemickou chorobou srdeční zejména po prodělaném akutním koronárním syndromu, fibrilací síní a chronickým systolickým srdečním selháním. Tyto dvě třídy ve společné kombinaci poskytují komplexní neuroendokrinní blokádu. Výhody kombinace bisoprolol/perin-

dopril jsou podpořené studiemi potvrzujícími nejen dobrý efekt s dlouhodobým působením, ale i dobrou snášenlivostí. Každý z těchto léků má dlouhý eliminační poločas při podávání jednou denně. Dostupné údaje naznačují, že kombinace těchto látek v jedné tabletě umožňují rychleji dosáhnout cílové srdeční frekvence a krevního tlaku, a pomůže tak snížit riziko kardiovaskulární příhody.

Literatura

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens 2018;36:1953–2041.
2. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020;75:1334–1357.
3. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze & Kardiovaskulární prevence 2022;12:1–25.
4. Cifkova R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985–2016/17. PLoS One 2020;15:e0232845.
5. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol 2019;26:824–835.
6. Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, et al. Trends in Blood Pressure Control Among US Adults With Hypertension, 1999-2000 to 2017-2018. JAMA 2020;324:1190–1200.
7. Zhou D, Xi B, Zhao M, et al. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. Sci Rep 2018;8:9418.
8. Strauss MH, Hall AS, Narkiewicz K. The Combination of Beta-Blockers and ACE Inhibitors Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases. Cardiovasc Drugs Ther 2021 Sep 17. doi: 10.1007/s10557-021-07248-1.
9. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009;122:290–300.
10. Rubio-Guerra AF, Castro-Serna D, Barrera CI, Ramos-Brizuela LM. Current concepts in combination therapy for the treatment of hypertension: combined calcium channel blockers and RAAS inhibitors. Integr Blood Press Control 2009;2:55–62.
11. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Initial Antihypertensive Treatment Strategies and Therapeutic Inertia. Hypertension 2018;72:846–853.
12. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol 2007;100:1254–1262.
13. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2017;1:CD002003.
14. 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;366:895–906.
15. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:2805–2816.
16. 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;113:1213–1225.
17. Zhou WJ, Wang RY, Li Y, et al. A randomized controlled study on the effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and central aortic pressure in patients with essential hypertension. PLoS One 2013;8:e72102.
18. Kishi T. Heart rate Is the Clinical Indicator of Sympathetic Activation and Prognostic Value of Cardiovascular Risks in Patients With Hypertension. Hypertension 2020;76:323–324.
19. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, et al. Association Between the European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Heart Rate Thresholds for Cardiovascular Risk and Neuroadrenergic Markers. Hypertension 2020;76:577–582.
20. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. Am J Cardiol 2012;109:685–692.
21. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, et al. Mortality From Ischemic Heart Disease. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2019;12:e005375.
22. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41:407–477.
23. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. J Am Coll Cardiol 1995;25:231–238.
24. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA 2012;308:1340–1349.
25. Sabido M, Thilo H, Guido G. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: A real-world evidence study. Pharmacol Res 2019;139:106–112.
26. Law MR, Morris 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. BMJ 2009;338:b1665.
27. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. Cardiovasc Drugs Ther 1999;13:123–126.
28. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. Eur J Pharmacol 2007;577:1–6.
29. Fox KM, Investigators EUtOrocewPiscAd. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003;362:782–788.
30. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Perindopril and beta-blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. Am Heart J 2015;170:1092–1098.
31. Brugts JJ, Bertrand M, Remme W, et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials. Cardiovasc Drugs Ther 2017;31:391–400.
32. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. Heart 2004;90:464–470.