

Postavenie karvedilolu medzi betablokátormi v kardiovaskulárnej farmakoterapii

A. Dukát, M. Kriška, P. Borecký, D. Baláž, L. Mistríková, P. Sabaka, J. Gajdošík, P. Gavorník, L. Gašpar

Súhrn

Skupina betablokátorov zaujíma svoje stabilné miesto v liečbe kardiovaskulárnych ochorení. Ich indikácie na liečbu zostávajú nezmenené, hoci nové poznatky o ich účinkoch neustále narastajú a rozširujú náš medicínsky pohľad.

Kľúčové slová

kardiovaskulárne ochorenia – liečba – betablokátory – karvedilol

Summary

Role of carvedilol among beta-blockers in cardiovascular pharmacotherapy. Beta-blockers as a group maintain their solid position in the therapy of cardiovascular diseases. Their indications for treatment remain unchanged, however new knowledge about their effects is still growing and broadens our view in current medicine.

Keywords

cardiovascular diseases – therapy – beta-blockers – carvedilol

Liečba betablokátormi priniesla významný benefit v určitých skupinách ochorení v rámci súčasnej kardiovaskulárnej farmakoterapie. Ich efekt je daný vplyvom na β -adrenergne receptory. Efekty mediované cez betareceptory sú uvedené v tab. 1. Pri liečbe nekardiovaskulárnych ochorení sa táto skupina liečiv uplatňuje predovšetkým u pacientov s tyreotoxikózou, glaukómom, feochromocytómom, portálnou hypertenziou či ako profylaxia migrenózných stavov a u osôb s neurocirkulačnou asténiou. Liečba kardiovaskulárnych ochorení touto skupinou liečiv predstavuje dnes základný pilier u pacientov po prekonanom infarkte myokardu, s chronickým srdcovým zlyhávaním, malígnymi arytmiami, či v gravidite. V skupine pacientov s hypertenziou, ale aj s anginou pectoris, situáciu určitým spôsobom ovplyvnili Britské odporúčania pre liečbu hypertenzie a posledné metaanalýzy skupiny pacientov s anginou pectoris v dnešnom období po trombolýze. Pre potrebu našej klinickej praxe

Tab. 1. Efekty mediované β -adrenergnými receptormi.

Tkanivo	Receptor	Efekt
<i>Kardiovaskulárny systém</i>		
SA uzol	$\beta_1 + \beta_2$	↑ chronotropia SA uzla
AV uzol	$\beta_1 + \beta_2$	↑ dromotropia v AV uzle
predsiene	$\beta_1 + \beta_2$	↑ inotropia
komory	$\beta_1 + \beta_2$	↑ dromo, batmo, inotropia
artérie	β_2	vazodilatácia
vény	β_2	vazodilatácia
<i>Metabolizmus</i>		
pečeň	β_2	↑ glykogenolýzy a glukoneogenézy
pankreas (β -bunky)	β_2	↑ vylučovanie inzulínu a glukagónu
adipocyty	β_1	↑ lipolýzy
kostrový sval	β_2	vazodilatácia, ↑ kontraktilita, ↑ uptake K+
štítna žľaza	β_2	↑ konverzie T4–T5
paratyreoidea	$\beta_1 + \beta_2$	↑ sekrecie parathormónu
Bronchy	β_2	bronchodilatácia
Obličky	β_1	↑ sekrecia renínu
Nervové zakončenia	β_2	↑ uvoľňovanie noradrenalínu

Tab. 2. Betablokátory – 1. generácia – $\beta_1 + \beta_2$ adrenergne antagonisty.

Beta-blokátory	Vnútrotná sympatikomimetická aktivita	Lipofilita	Vazodilatačný účinok	i.v. forma
Karteolol	+	nízka		
Nadolol		nízka		
Penbutolol	+	stredná		
Pindolol	++	vysoká		
Propranolol		vysoká		+
Sotalol		nízka		+
Timolol		vysoká		

Tab. 3. Betablokátory – 2. generácia – $\beta_1 + \beta_2$ adrenergne antagonisty.

Beta-blokátory	Vnútrotná sympatikomimetická aktivita	Lipofilita	Vazodilatačný účinok	i.v. forma
Acebutolol	+	stredná		
Atenolol		nízka		+
Betaxolol		stredná		
Bisoprolol		stredná		
Celiprolol	+	stredná	+	
Esmolol		nízka		+
Metoprolol		vysoká		+

Tab. 4. Betablokátory – 3. generácia – $\beta_1 + \beta_2$ adrenergne antagonisty.

Beta-blokátory	Vnútrotná sympatikomimetická aktivita	Lipofilita	Vazodilatačný účinok	i.v. forma
Bucindolol	+	stredná	+	
Karvedilol		stredná	+	
Labetalol	+	nízka	+	
Nebivolol		nízka	+	

bude užitočné uviesť na správnu mieru naše poznatky v kontexte súčasnej medicíny dôkazov.

Z farmakologického hľadiska môžeme túto heterogénnu skupinu liečiv rozdeliť na tri triedy, resp. tri generácie: do prvej generácie sa zaraďujú neselektívne $\beta_1 + \beta_2$ blokátory, do druhej generácie (kardio)selektívne β_1 blokátory a do tretej (tzv. hybridnej skupiny) (kardio)selek-

tívne β_1 a neselektívne (karvedilol) blokátory s účinkom na α_1 receptor. Lieky sa pritom líšia medzi sebou β -selektivitou, ISA (vnútrotnou sympatikovou aktivitou), vazodilatačnou aktivitou, lipo- a hydrofilitou, ako aj dĺžkou trvania účinku. Jednotlivé rozdiely v ich charakteristikách sú znázornené v tab. 2–4. Popisované vedľajšie nežiaduce účinky liečby sú častejšie prítomné pri liečbe nižšími triedami betablokátorov. Pri liečbe treťou triedou

betablokátorov tieto vedľajšie nežiaduce účinky už nie sú vyznačené.

Všeobecná obava použiť betablokátory vyplýva predovšetkým z obavy z možných známych nežiaducich účinkov, evidovaných pri ich dlhodobej aplikácii, a to predovšetkým vo vzťahu k metabolizmu glycidov, lipidov a kyseliny močovej.

V posledných rokoch rezonuje problém s asi 9% zvýšením rizika manifestácie diabetes mellitus pri dlhodobej liečbe statínmi [1]. Tento istý vedľajší účinok liečby sa dával do súvisu v literatúre aj s liečbou betablokátormi a diuretikami. Stupeň, ktorým tieto farmaká zvyšujú riziko nového diabetes mellitus 2. typu u pacientov s prediabetom (poruchou glukózovej tolerancie – IGT) a prítomnými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, nebol doposiaľ známy. Nedávna retrospektívna analýza štúdie NAVIGATOR však v tejto otázke priniesla jasný výsledok. **Liečba diuretikami, podobne ako statínmi, vedie k urýchleniu manifestácie nového diabetes mellitus, kým liečba betablokátormi a antagonistami kalcia nie je spojená s týmto rizikom** [2]. Štúdia NAVIGATOR bola veľká štúdia v kontexte randomizovaných kontrolných štúdií a trvala päť rokov. Proporcie pacientov dovtedy neliečených, predstavovali v skupine diuretík 6 346 pacientov, v skupine betablokátorov 5 640, v skupine antagonistov kalcia 6 294 a v skupine statínov 6 146 pacientov. Ak sa v priebehu kontrolných sledovaní po 12 mesiacoch u pacienta objavila hyperglykémia, bol následne vykonaný orálny glukózový tolerančný test. Liečba diuretikami a statínmi viedla k urýchleniu vzniku nového diabetes mellitus (u diuretík bol HR: 1,23 (95% CI: 1,06–1,44), u statínov bol HR: 1,32 (95% CI: 1,14–1,48). Liečba betablokátormi alebo antagonistami kalcia toto riziko nepredstavovala (u betablokátorov bol HR: 1,10 (95% CI: 0,92–1,31), u antagonistov kalcia bol HR: 0,95 (95% CI: 0,79–1,13). Závety zo štúdie NAVIGATOR teda sú, že u pacientov s prediabetom (poruchou glukózovej tolerancie – IGT) a prítomnými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych ochorení, **iba liečba diuretikami a statínmi vedie ku zvýšenému riziku vzniku nového diabetes mellitus** [2].

Nové výsledky pri sledovaní vplyvu liečby betablokátormi u pacientov so stabilnou anginou pectoris priniesli detailné sledovania iba v tomto roku. Celkom nedávne analýzy u pacientov s novodiagnostikovanou koronárnou chorobou srdca ukázali, že **prínos liečby betablokátormi je predovšetkým v podskupine pacientov po prekonaní čerstvého infarktu myokardu** [3].

V meta-analýze na viac ako 26 000 pacientov, ktorí boli prepustení z hospitalizácie po prvej koronárnej príhode (definované ako akútne koronárne syndróm alebo koronárna revaskularizácia), liečba betablokátormi vedie k 10% zníženiu rizika mortality a 8% zníženiu rizika úmrtia na infarkt myokardu. Tento benefit je prítomný ale iba u pacientov po čerstvom infarkte myokardu. Medicína dôkazov liečby betablokátormi u pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca, hoci je v odporúčaní, nemá podporu v randomizovaných klinických štúdiách (je to teda odporúčenie IIb). Takáto liečba znižuje iba anginu pectoris, ale neznižuje kardiálne príhody. Tento priaznivý klinický účinok bol iba extrapolovaný zo štúdií po infarkte myokardu a srdcovým zlyhaním z výsledkov štúdií, ktoré boli uskutočnené pred viac ako 20 rokmi. Odvtedy sa však kardiovaskulárna medicína významne zmenila, a to predovšetkým zavedením primárnej PCI, ale tiež zavedením potentnej liečby antitrombotikami a statínmi [4].

Nové výsledky priniesla osemročná analýza z poisťovne Kaiser Permanente (Severná Karolína) u 26 793 poistencov hospitalizovaných pre NSTEMI, STEMI alebo NAP, ktorí boli kardiochirurgicky riešení revaskularizáciou (CABG alebo PCI). Z tejto skupiny pacientov dostalo 19 843 betablokátora do siedmich dní po prepustení po koronárnej príhode. V sledovanom období 3,7 roka 6 968 pacientov zomrelo alebo dostalo reinfarkt. Ak boli pacienti rozdelení do dvoch sledovaných skupín (po čerstvom infarkte alebo bez neho), benefit liečby betablokátormi bol iba v skupine po čerstvom infarkte myokardu. Tam bol zistený významný 15% pokles rizika úmrtia

a 13% pokles úmrtia na infarkt myokardu. V druhej skupine pacientov so stabilnou koronárnou chorobou nebol zistený žiadny benefit. Toto sledovanie iba potvrdilo už dávnejšie výsledky z registra REACH z roka 2012 u 44 708 pacientov [5]. Pre súčasnú klinickú prax je potrebné povedať, že liečba betablokátormi aj v tejto podskupine pacientov nepredstavuje riziko a stále vedie k úľave symptomatickej anginy pectoris. Je to napokon zakotvené aj v posledných odporúčaní ACC (American College of Cardiology) i ESC (European Society of Cardiology): **liečba betablokátormi po dobu troch rokov po klinickej koronárnej príhode je indikovaná spolu s antitrombotickou liečbou, liečbou statínom a ACEI, ktoré všetky zlepšujú prognózu pacientov. V odporúčaní AHA (American Heart Association) v sekundárnej prevencii v dlhodobej liečbe je odporúčanie na úrovni IIa a pre pacientov s koronárnou alebo inou vaskulárnou chorobou na úrovni IIb. V odporúčaní ESC v triede I sa liečba betablokátormi odporúča v podskupine so zníženou funkciou ľavej komory** [6].

Pre súčasnú klinickú prax je tiež potrebné povedať, že v našich podmienkach je liečba indikovaná častejšie aj pre pacientov, ktorí prekonali nerozpoznaný infarkt myokardu, alebo kde nebola z nejakého dôvodu dostupná intervenčná liečba PCI alebo CABG.

V súčasných odporúčaní ACCF/AHA pre liečbu pacientov so STEMI má perorálna liečba betablokátormi v prvých 24 hodín indikáciu triedy I. Intravenózna liečba betablokátormi má triedu IIa u pacientov s hypertenziou alebo u tých, ktorí majú ischémiu myokardu. Avšak väčšinu údajov o takejto liečbe máme ešte pred dobou reperfúzne liečby, kedy sa ešte nepoužívali v tejto indikácii statíny a antitrombotiká [7].

Iba celkom nedávno bola publikovaná meta-analýza zo 60 klinických štúdií na 102 003 pacientoch, ktorá mení náš pohľad na liečbu betablokátormi aj u pacientov po prekonanom infarkte myokardu [8]. Pacienti boli stratifikovaní na dve skupiny: „reperfúzna“ a „nereper-

fúzna“. V „reperfúznej“ skupine (12 štúdií so 48 806 pacientmi z posledného obdobia) boli pacienti liečení trombolýzou a intervenčnými zákrokmi, vrátane medikamentózne liečby statínom a antitrombotikami.

V „predreperfúznej“ dobe, kde dominovali štúdie s i.v. betablokátormi, bolo významné 14% zníženie relatívneho rizika celkovej mortality, 13% zníženie kardiovaskulárnej mortality, 22% zníženie infarktu myokardu a 12% zníženie relatívneho rizika anginy pectoris. V tomto období nebolo dokumentované zvýšenie rizika srdcového zlyhania alebo kardiogénneho šoku.

V „reperfúznej“ skupine už nebol dokázaný mortalitný benefit, ale **28% redukcia infarktu myokardu a 20% anginy pectoris**. Napriek týmto výsledkom bolo **o 10 % vyššie riziko srdcového zlyhania a o 29 % vyššie riziko kardiogénneho šoku**. V uvedenej analýze bola zahrnutá aj štúdia METOCARD, ktorá sledovala včasné použitie intravenózne podaného metoprololu pred primárnou PCI oproti p.o. metoprololu po PCI (tak ako je to zakotvené v klinických odporúčaní). V štúdiu sa ukázal **benefit včasného i.v. podaného metoprololu pre zlepšenie prognózy pacientov, vrátane zvýšenia ľavokomorovej ejekčnej frakcie a zníženia počtu hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie**. Limitom tejto štúdie však bolo, že sledovala časovanie liečby betablokátormi a nie porovnanie liečebných stratégií betablokátora oproti liečbe bez betablokátora. Analýza podľa kritéria použitia/nepoužitia reperfúzných intervencií zrejme nemala dostatočnú silu na dôkaz mortalitných rozdielov, ale zo štúdií zo súčasného obdobia liečba betablokátormi nepotvrdila významné ovplyvnenie rozsahu jazvy v myokarde (napr. ako substrát pre fatálne komorové arytmie). Reperfúzia možno znižuje pravdepodobnosť tvorby jazvy, čo by mohlo čiastočne zodpovedať za rozdiely v spomenutých dvoch obdobiach sledovania liečby. **V dobe reperfúznej liečby sa však zlepšenie pomeru riziko/benefit liečby betablokátormi z hľadiska kar-**

diogénneho šoku a srdcového zlyhávania nepreukázalo.

Ďalšiu dôležitú skupinu predstavujú pacienti, ktorí sú indikovaní na **bypassovú operáciu**. Aj v tejto skupine liečba betablokátorom v 30-dňovom období po operácii nevedie ku klinickému benefitu [8].

Tohto roku boli publikované ako Americké, tak aj Európske odporúčania **pre nekardiologické chirurgické operácie**. Po známej nedávnej afére, kedy bol z Erasmus Medical Center v Rotterdame okamžite suspendovaný prof. Don Poldermans (mimochodom bývalý predseda ESC odporúčaní z roku 2009) za falšovanie výsledkov (zvl. v štúdiách DECREASE s bisoprololom), nezávislá komisia po ich retrakcii znovu prehodnotila otázku vplyvu použitia betablokátorov na nekardiálnu chirurgickú operáciu. Obe spoločnosti prehodnotili úlohu liečby betablokátorom v tejto indikácii v období po štúdiách DECREASE.

Obe spoločnosti odporúčajú **pokračovať v liečbe pacientov, ktorí idú na operáciu, ak betablokátor brali chronicky** (trieda I,B). Američania odporúčajú začatie perioperačnej betablokády u pacientov so stredným rizikom a rizikom ischémie myokardu (trieda IIb,C). Podobne **u pacientov s tromba a viac rizikovými faktormi, s diabetes mellitus, srdcovým zlyháváním alebo s ischemickou chorobou srdca** (IIb,B). U pacientov bez rizikových faktorov zahájenie liečby betablokátorom pred operáciou neprináša benefit [9]. Podobne **Európska kardiologická spoločnosť a Európska anesteziologická spoločnosť neodporúčajú liečbu betablokátorom u pacientov bez prítomného rizika**, nakoľko neznižuje riziko kardiálnych komplikácií, dokonca ho môže aj zvýšiť. U pacientov s vysokým rizikom po reanalýze a vylúčení výsledkov Poldermanových štúdií DECREASE je podpora v medicíne dôkazov z nerandomizovaných štúdií (na úrovni IIb) [10]. Za pozornosť stojí meta-analýza deviatich štúdií, ktorú vlani publikovali autori z Imperial College v Londýne, keď sa vylúčili už spomenuté štúdie DECREASE I a IV.

Dovtedy najväčšia štúdia bola POISE, ktorá tak isto nepreukázala benefit liečby betablokátorom v tejto indikácii. Výsledok bol, že perioperačná liečba betablokátorom pri nekardiálnej chirurgickej operácii zvýšila riziko úmrtia o 27 % [11].

V každodennej klinickej praxi sme často postavení pred problematiku **zmeny (switch) liečby betablokátorom**. Táto problematika bola už sledovaná dávnejšie a priniesla viacero zaujímavých výsledkov [12]. Štúdia COMET (The Carvedilol Or Metoprolol European Trial) preukázala, že **liečba karvedilolom významne viac zlepšila prežívanie pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním než liečba metoprololom tartrátom**. Preto prechod na liečbu karvedilolom priniesol pre pacienta benefit, a to pri zachovaní bezpečnosti liečby tejto vysokorizikovej skupiny pacientov [12,13]. Za rozdiely v ich účinkoch sú zodpovedné zrejme i tzv. pleiotropné účinky rôznych molekúl betablokátorov [13,14]. Ich znášanlivosť a účinnosť v tejto skupine pacientov bola porovnateľná [15], ale ukázali sa aj niektoré prednosti vazodilatačných betablokátorov. Výhoda tretogeneračných betablokátorov, oproti nižším triedam, bola potvrdená vo viacerých štúdiách [15]. V meta-analýze randomizovaných priamych porovnávacích štúdií u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním so zníženou funkciou ľavej komory **v porovnaní s atenololom, bisoprololom, metoprololom a nebivololom preukázal karvedilol najvyšší prínos aj v ovplyvnení celkovej mortality** [16].

Dlho diskutovaná otázka o mieste liečby skupinou betablokátorov v skupine pacientov s nekomplikovanou hypertenziou bola rozriešená publikovaním najnovších odporúčaní ESC/ESH [17]. **Betablokátor predstavujú skupinu liečiv, ktorá môže byť indikovaná aj v monoterapii, aj v kombinovanej liečbe už v prvej línii** [18]. **Dokázalo sa totiž, že v liečbe artériovej hypertenzie je dôležitejšie samotné zníženie hodnôt krvného tlaku na požadované hodnoty (do 140/90 mm Hg) než druh použitého**

antihypertenzíva (zo známych šiestich tried antihypertenzív) [17]. Preferenciu použitia vazodilatačných betablokátorov však môžu ovplyvniť nové poznatky o ich vplyve na centrálny krvný tlak, endotelovú funkciu, či progresiu ochorenia. Táto skupina totiž **preferenčne zlepšuje centrálnu hemodynamiku a znižuje artériovú tuhosť nezávisle od ich zníženia krvného tlaku** v porovnaní s konvenčne používanými selektívnymi betablokátorom [18].

Karvedilol v tomto kontexte preukázal kardioprotektívne vlastnosti a je možné ho použiť **aj u pacientov s artériovou hypertenziou a metabolickým syndrómom či manifestným diabetes mellitus** [19,20]. Preukázal priaznivé účinky aj z hľadiska glykemickej kontroly, inzulínovej senzitivity i lipidového metabolizmu ako v monoterapii, tak i kombinovanej liečbe nezávisle od hodnôt krvného tlaku [21]. V štúdií GEMINI liečba metoprololom viedla k nepriaznivým metabolickým účinkom (vrátane vzostupu PAI-1 a inzulínovej rezistencie) v porovnaní s liečbou karvedilolom [22]. Karvedilol je vhodnejší aj u pacientov s ďalšími komorbidityami, ako sú pacienti so spolupritomnou **chronickou obštrukčnou chorobou pľúc** [23] či **chronickým obličkovým ochorením** [24].

Za jeden z najvýznamnejších faktorov v liečbe hypertenzie tretogeneračnými betablokátorom je možné považovať aj to, že významne ovplyvňujú nielen systémový, ale aj **centrálny aortálny krvný tlak**. Za týmto efektom je možné vidieť i následné významné benefity liečby, ktoré betablokátor/komparátor (atenolol) nedokázal ovplyvniť. Tieto vplyvy sledovala štúdia CENTRAL [25]. Karvedilol v porovnaní s atenololom má výraznejší priaznivý vplyv na amplifikáciu pulzného tlaku a augmentačný index, viac zvyšuje rozťahnutelnosť artérie a znižuje výšku reflexnej vlny. Okrem vplyvu na centrálny aortálny krvný tlak [26] liečba karvedilolom vedie aj ku priaznivému ovplyvneniu sympatickej nervovej aktivity [27–29]. Kým u starších tried betablokátorov sa preukázal ich menší prínos v ovplyvnení kardiovaskulár-

nej a celkovej mortality a výskytu cievnej mozgovej príhody než u triedy antihypertenzív zasahujúcich do renín-angiotenzín-aldosteronového systému, tretia generácia betablokátorov prináša aj v tomto kontexte požadovaný benefit [30].

Záverom je možné zhrnúť, že tretia generácia vazodilatačných betablokátorov má významné aditívne vlastnosti, ktoré ich predurčujú k použitiu v klinickej farmakoterapii aj v súčasnosti.

Karvedilol nemá kardiodepresívny účinok, zlepšuje koronárny i periférny prietok, znižuje centrálny aortálny tlak, optimalizuje prácu srdca bez navodenia významnej bradykardie, zlepšuje elektrickú stabilitu srdca a má antiarytmický efekt. Má výhodné metabolické i pleiotrópne účinky, zlepšuje endotelovú funkciu, má protizápalové vlastnosti a tým aj komplexný antiaterogénny účinok na cievnu stenu.

Literatúra

- Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375(9716): 735–742.
- Shen S, Shah NK, Reyes JJ et al. Role of diuretics, betablockers, and statins in increasing the risk of diabetes with IGT: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *Brit Med J* 2013; 347: f6745.
- Andersson C, Shilane D, Go AS et al. Betablocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(3): 247–252.
- Steg PG, De Silva R. Beta-blockers in asymptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(3): 253–255.
- Bangalore S, Steg PHD, Deedwania P et al. Beta blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308(13): 1340–1349.
- Brinkman W, Herbert MA, O'Brien S et al. Preoperative beta-blocker use in coronary artery bypass grafting surgery: National database analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174(8): 1320–1327.
- Shahian DM. Preoperative beta-blockade in coronary artery bypass grafting surgery. *JAMA Intern Med* 2014; 174(8): 1328–1329.
- Bangalore S, Makani H, Radford M et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction. *Am J Med* 2014; 9343(14): 470–477.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al. ESC/ESA guidelines on noncardiac surgery. cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35(35): 2383–2431.
- Lee A, Fleisher MD, Kirsten E et al. ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing non-cardiac surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guideline. *J Am Coll Cardiol* 2014; doi:10.1016/j.jacc.2014.07.944.
- Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD et al. Meta-analysis of secure randomized controlled trials of beta-blockade to prevent perioperative death in noncardiac surgery. *Heart* 2013; 100(6): 456–464.
- Di Lenarda A, Remme WJ, Charlesworth A et al. Exchange of beta-blockers in heart failure patients. Experience from the poststudy phase of COMET (The Carvedilol or Metoprolol European Trial). *Eur J Heart Failure* 2005; 7(4): 640–649.
- Remme WJ, Torp-Pedersen C, Cleland JG et al. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure. Results from COMET. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(9): 963–971.
- Barrese V, Tagliatalata M. New advances in beta-blocker therapy in heart failure. *Front Physiol* 2013; 4: 323.
- Wikstrand J, Wedel H, Castagno D et al. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. *J Intern Med* 2014; 275(2): 134–143.
- DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H et al. Meta-analysis of carvedilol versus beta-1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). *Am J Cardiol* 2013; 111(5): 765–769.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 31(7): 1281–1357.
- Pedersen ME, Cockcroft JR. What is the role, if any, for beta-blockers as initial therapy for uncomplicated hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24(4): 325–332.
- Zepeda RJ, Castillo R, Rodrigo R et al. Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 111(5): 309–316.
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(18): 2227–2236.
- Leonetti G, Egan CG. Use of carvedilol in hypertension: an update. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 307–322.
- Colleran K, Aguirre L, Burge MR. Carvedilol vs. metoprolol: A comparison of effects on endothelial function and oxidative stress in response to acute hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Diab Mell* 2012; 1: 146–151.
- Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(17): 1780–1787.
- Wali RK, Iyengar M, Beck GJ et al. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease. A meta-analysis of randomized trials. *Circ Heart Fail* 2011; 4(1): 18–26.
- Shah NK, Smith SM, Nichols WW et al. Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves left ventricular/vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRAL study). *J Clin Hypertens* 2011; 13(12): 917–924.
- 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(9): e72102.
- Parker ED, Margolis KL, Trower NK et al. Comparative effectiveness of 2 beta-blockers in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2012; 172(18): 1406–1412.
- Chrysant SG, Chrysant GS, Dimas B. Current and future status of beta-blockers in the treatment of hypertension. *Clin Cardiol* 2008; 31(6): 249–252.
- Taylor AA, Bakris GL. The role of vasodilating beta-blockers in patients with hypertension and the cardiometabolic syndrome. *Am J Med* 2010; 123 (Suppl 1): S21–S26.
- Basile JN. One size does not fit all: the role of vasodilating beta-blockers in controlling hypertension as a means of reducing cardiovascular and stroke risk. *Am J Med* 2010; 123 (Suppl 1): S9–S15.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP¹

prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.²

MUDr. Pavol Borecký, PhD.³

MUDr. Dávid Baláz¹

MUDr. Lucia Mistríková⁴

MUDr. Peter Sabaka¹

prof. MUDr. Ján Gajdošík, CSc.⁵

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD.,
mim. prof¹

doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.¹

¹ II. interná klinika LF UK a UN Bratislava

² Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, LF UK v Bratislave

³ DOLI&JIS, Klinika geriatrickej SZU a UN, Špecializovaná geriatrická nemocnica Podunajské Biskupice, Bratislava

⁴ Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Košice

⁵ Neštatná interná ambulancia všeobecného lekára pre dospelých, Nové Zámky
andrej.dukát@sm.unb.sk