

# Kardiyovasküler Hastalıklarda Vazodilatatör Beta Blokerler

## *Vasodilatator Beta Blockers in Cardiovascular Disease*

Bülent MUTLU

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Beta adrenerjik agonistler ( $\beta$ -blokerler), kardiyovasküler alanda etkinliğini kanıtlamış ajanlardır. Bununla birlikte, son dönemde başta sistemik hipertansiyon olmak üzere yan etki profilleri nedeniyle ilk basamak tedavide kullanımları sorgulanmaktadır. Bu temel altında klinik kardiyolojide son birkaç dekat içerisinde yan etkileri azaltılmış,  $\beta_1$  selektiviteleri artırılan üçüncü kuşak ajanlar klinik kullanıma girmiştir. Bu ajanların erken dönem klinik çalışmaları kronik kalp yetersizliği üzerine iken, artan etkinlikleri, tolerabiliteleri ve düşük metabolik yan etkileriyle, özellikle hipertansiyon olmak üzere, tekrar ilk basamak tedavideki yerlerini almaya başlamışlardır. Bu makalede vazodilatatör  $\beta$ -blokerler, klinik çalışmaları kılavuzluğunda gözden geçirilmiştir.

**Anahtar sözcükler:**  $\beta$ -bloker; vazodilatatör.

Beta adrenergic agonists ( $\beta$ -blockers) have proven effects in cardiovascular area. However, their usage as first-line treatment had started to be questioned recently due to their side effects, mainly systemic hypertension. Therefore, third generation agents with less side effects and more  $\beta_1$  selectivity have started to be used in clinical cardiology in the last decades. Although these agents were targeted to be used for the treatment of chronic heart failure at the beginning, they have started to be used as the first-line treatment for some other indications, mainly for hypertension, as they have a good efficacy and tolerability profile and have less metabolic side effects. In this article, vasodilatator  $\beta$ -blockers were reviewed in detail with the guidance of clinical trials performed in this area.

**Key words:**  $\beta$ -blocker; vasodilatator.

$\beta$ -Adrenerjik agonistlerin ( $\beta$ -blokerler) klinik kullanımı 1964 yılında başladı. Bundan altı yıl sonra ise  $\beta_1$ -adrenoseptörlere seçici olarak bağlanıp etki gösteren metaprolol ve praxolol klinik kullanıma girdi ve çok sayıda klinik çalışma ile kardiyolojide yerleri belirginleşti. 1975 yılında ise ilk olarak selektif kalp yetersizliği tedavisinde kullanıldı. Klinik etkinlikleri ile önem kazanan  $\beta$ -blokerlerin, yan etki profilleri ise dikkat çekici noktalarından biriydi. Bu nedenle etki profilleri artırılmış ve yan etkileri azaltılan 3. kuşak diye adlandırılan yeni kuşak ajanlar son birkaç dekat içerisinde kullanılmaya başlandı.

### TANIM

$\beta$ -Adrenerjikagonistler( $\beta$ -blokerler), $\beta$ -adrenoseptörlere

seçici olarak bağlanıp,  $\beta$ -adrenerjik uyarıların çeşitli organlar üzerindeki etkilerine, kompetitif/yarışçı ve geri dönülebilir bir antagonizma oluştururlar (Tablo 1). Bu ilaçların farmakolojik etkileri, çeşitli dokularda bulunan bu reseptörlerin verdiği yanıtlara ve sempatik tonüs aktivitesine dayanılarak açıklanabilir.<sup>[1,2]</sup> Buna göre,  $\beta$ -blokerlerin, kalp hızı ve kasılabilirliği üzerindeki etkileri görece az olmakla birlikte, bu ilaçlar, sempatik sinir sistemi aktive olduğunda (egzersiz veya stres sırasında), kalp hızını yavaşlatıp, kalbin kasılabilirliğini azaltırlar.

### $\beta$ -BLOKERLERİN SINIFLANMASI

$\beta$ -blokerler, (a) non-selektif yani hem  $\beta_1$  hem de  $\beta_2$  adrenerjik reseptörleri kompetitif bloke edenler ve

*İletişim adresi (Correspondence): Dr. Bülent Mutlu, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 34662 Altunizade, İstanbul. Tel: 0216 - 340 15 00 Faks (Fax): 0216 - 340 15 00 e-posta (e-mail): dr.bmutlu@superonline.com*

*© Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Ekin Tıbbi Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.  
© Medical Journal of Trakya University. Published by Ekin Medical Publishing. All rights reserved.*

(b) genellikle  $\beta_1$  seçici olarak adlandırılan ve beta 1 reseptörlerine beta 2 reseptörlerine göre daha fazla afinite gösterenler olmak üzere iki büyük gruba ayrılabilir (Tablo 2).<sup>[1-4]</sup> Ancak, seçicilik doza bağımlı olup, yüksek dozlar kullanıldığında azalır veya kaybolur. Yukarıdakinin aksine, bazı  $\beta$ -blokerler zayıf bir agonist yanıt oluşturup (intrensek sempatomimetik aktivite-İSA),  $\beta$ -adrenoseptörü uyarır ve bloke ederler. Bazı  $\beta$ -blokerlerin,  $\alpha_1$ -adrenoseptör blokajı (karvedilol, labetalol),  $\beta_2$ -adrenojik reseptör agonizmi (seliprolol) yoluyla veya adrenoseptör blokajından bağımsız mekanizmalar (busindolol, nebivolol) aracılığıyla periferik vazodilatör etkileri vardır. Ayrıca,  $\beta$ -blokerler, lipofilik veya hidrofilik olarak da sınıflanabilirler.

Bu özellikleri ve tahrise gelişimleri ile  $\beta$ -blokerler,

1. İlk kuşak  $\beta$ -blokerler non-selektif grup
2. İkinci kuşak  $\beta_1$ - selektif grup
3. Üçüncü kuşak  $\beta_1$ - yüksek selektif ve vazodilatör grup olmak üzere üçe ayrılırlar.

### FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

$\beta$ -blokerler arasında, önemli farmakokinetik farklılıklar bulunmaktadır (Tablo 1).<sup>[1-4]</sup>

Bisoprololün ilk geçişte metabolizması azdır; bu ilaç, SSS'ye girer ve karaciğer ve böbrekten eşit oranda atılır. Karvedilolün ağızdan kullanımda biyoyararlanımı, ilk geçiş etkisinin yüksek olması nedeniyle düşüktür. Bu ilaç plazma proteinlerine bağlanır ve karaciğerde meta-

bolize edilerek atılır.<sup>[4]</sup> Esmolol, çok kısa etkili bir ilaçtır. Damar içine uygulanır ve eritrosit esterazları ile hızla hidrolize edilir (yarı ömrü 9 dak).<sup>[5]</sup>

### YAN ETKİLER

$\beta$ -blokerler temel yan etki profilleri benzerlik göstermekle birlikte özellikle metabolik yan etki profilleri bakımından farklılıklar içermektedirler. İnsüline bağımlı tip I diyabeti olan hastalarda, non-selektif  $\beta$ -blokerler, hipogliseminin uyarıcı belirtilerinin bazılarını (tremor, taşikardi) maskeleyebilirler; hipogliseminin diğer bulguları (örn., terleme) ise mevcuttur. Bu nedenle, en azından insüline bağımlı hastalarda, selektif bir  $\beta$ -bloker tercih edilmelidir. Her ne olursa olsun, en azından miyokard infarktüsünden sonra,  $\beta$ -blokerler ile yapılan tedavinin klinik yararları, risklerine ağır basmaktadır.<sup>[6,7]</sup> Yapılan bir çalışmada, karvedilolün, kalp yetmezliği olan hastalarda yeni başlayan diyabeti azalttığı saptanmıştır.<sup>[8]</sup>

### VAZODİLATATÖR B-BLOKERLER VE TEMEL KLİNİK ÇALIŞMALAR

Bu grup içerisinde bisoprolol, karvedilol ve nebivolol klinik kardiyolojideki geniş kapsamlı çalışmaları ile öne çıkan ajanlardır.

#### Bisoprolol

Toplam İskemik Yük Bisoprolol Çalışması'nda (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study-TIBBS),<sup>[9]</sup> bisoprolol, stabil anjinal hastalarda iskemik epizotların sayısını ve süresini azaltmada, nifedipine göre daha etkili bulunmuştur.

**Tablo 1.  $\beta_1$ - ve  $\beta_2$  adrenoseptörlerin etkileri**

Doku	Reseptör	Etki
Kalp		
SA nodül	$\beta_1, \beta_2$	Kalp hızında artış
AV nodül	$\beta_1, \beta_2$	İletim hızında artış
Atriyum	$\beta_1, \beta_2$	Kasılabilirlikte artış
Ventriküller	$\beta_1, \beta_2$	Kasılabilirlik, iletim hızı ve idioventriküler pacemakerların otomatikliğinde artış
Arterler	$\beta_2$	Vazodilatasyon
Venler	$\beta_2$	Vazodilatasyon
İskelet kasları	$\beta_2$	Vazodilatasyon, kasılabilirlikte artış, glikogenoliz, K <sup>+</sup> alımı
Karaciğer	$\beta_2$	Glikogenoliz ve glukoneogenez
Pankreas	$\beta_2$	İnsülin ve glukagon salınımı
Yağ hücreleri	$\beta_1$	Lipoliz
Bronşlar	$\beta_2$	Bronkodilatasyon
Böbrek	$\beta_1$	Renin salınımı
Safra kesesi ve yolları	$\beta_2$	Gevşeme
Mesane detrusor	$\beta_2$	Gevşeme
Uterus	$\beta_2$	Gevşeme
Gastrointestinal	$\beta_2$	Gevşeme
Sinir terminalleri	$\beta_2$	Noradrenalin salınımını sağlar
Paratiroid bezler	$\beta_1, \beta_2$	Parathormon salgılanması
Tiroid bezi	$\beta_2$	T4→T3 dönüşümü

**Tablo 2. Sık kullanılan  $\beta$ -adrenerjik antagonistlerin ( $\beta$ -blokerler) farmakolojik sınıflaması**

$\beta$ bloker	ISA	Lipitte çözünürlük	Periferik vazodilatasyon	i.v.	Ağızdan günlük ortalama doz
<i>I. Seçici olmayan (<math>\beta_1 + \beta_2</math>) adrenerjik antagonistler</i>					
Karteolol	+	Düşük			2.5 mg günde bir/iki kez
Nadolol	0	Düşük			40-320 mg günde bir kez
Penbutolol	+	Orta			20-80 mg günde bir/iki kez
Pindolol	++	Yüksek			10-40 mg günde iki kez
Propranolol	0	yüksek		+	40-180 mg günde iki kez
Sotalol	0	Düşük		+	
Timolol	0	yüksek			5-40 mg günde iki kez
<i>II. Seçici <math>\beta_1</math>-adrenerjik antagonistler</i>					
Asebutalol	+	Orta			200-800 mg günde bir/iki kez
Atenolol	0	Düşük		+	25-100 mg günde bir kez
Betaksolol	0	Orta			5-20 mg günde bir kez
Bisoprolol	0	Orta			2.5-10 mg günde bir kez
Seliprolol	+	Orta	+		200-600 mg günde bir kez
Esmolol	0	Düşük		+	sadece i.v.
Metoprolol	0	yüksek		+	50-100 mg günde bir/iki kez
Nevibolol	0		+		2.5-5 mg günde bir kez
<i>III. <math>\alpha_1</math>- ve <math>\beta</math>-adrenerjik antagonistler</i>					
Busindolol	4	Orta	+		25-200 mg günde iki kez
Karvedilol	0	Orta	+		3.125-50 mg günde iki kez
Labetalol	+	Düşük	+		200-800 mg günde iki kez

İSA: İntrensek Sempatomimetik Aktivite; i.v.: intravenöz seçeneği olan; AMİ: Akut Miyokard Enfarktüsü; KKY: Kronik Kalp Yetmezliği. Klinik sonuçlar üzerinde etkinliği gösterilmiş ve kılavuzun önerilerini destekleyen  $\beta$ -blokerleri kapsamaktadır.

\*Bazı çalışmalarda, kalp yetmezliğinin karvedilol ile uzun vadeli tedavisi sırasında, periferik  $\beta$  1-adrenoseptör blokajına ilişkin kanıtlar bulunmamaktadır.

İkinci Kalp Yetmezliği Bisoprolol Çalışması'nda (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-CIBIS-2),<sup>[13]</sup> NYHA III veya IV sınıfından, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu %35 veya daha az olan, diüretik ve ACE inhibitörleri ile standart tedavi gören semptomatik hastalar, ortalama 1.3 yıllık izlem süresi boyunca bisoprolol veya plasebo almak üzere rasgele seçilmiştir. Bisoprololün, mortaliteyi azaltmada anlamlı bir yarar sağlaması (%11.8'e karşılık %17.3) (55 kurtarılan yaşam/1000 tedavi edilen; bir yaşam kurtarmak için 1.3 yıl boyunca Tedavi Edilmesi Gereken Hasta Sayısı (NNT)=18) nedeniyle, çalışma planlanandan erken bitirilmiştir. Bisoprolol kullanan hastalar arasında ani kardiyak ölüm sayısı, plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde daha az bulunmuştur (%3.6'ya karşılık %6.3). Tedaviye ilişkin etkilerin, kalp yetmezliğinin şiddetinden veya nedeninden bağımsız olduğu saptanmıştır.

Bir başka çalışmada (CIBIS-3), önce bisoprolol, ardından da ACE inhibitörlerinin kullanılması ile klinik sonuçlarında farklılık saptanmamıştır.

### Karvedilol

Sol Ventriküler İşlev Bozukluğunda Enfarkt Sonrası Sağkalım Kontrolünde Karvedilol (Carvedilol Post

Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction-CAPRICORN) çalışmasında, tüm nedenlere bağlı mortalite, karvedilol grubunda, plasebo grubuna göre daha düşük (%12'ye karşılık %15) bulunmuştur.<sup>[10]</sup> Kalp yetersizliğinde  $\beta$ -bloker kullanımı ile mortalitede gözlenen belirgin azalmalar ve CAPRICORN çalışmasının sonuçları, bu ilaçların, ventrikül işlevi zayıflamış veya enfarktüs geçirdikten sonra yetmezliği olan yüksek riskli hastalarda kullanımını daha da desteklemekte ve  $\beta$ -blokerlerin, reperfüzyon terapisi ve ACE-I de dahil olmak üzere, güncel standartlar uyarınca tedavi görmekte olan hastalarda da yararlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Sistolik sol ventrikül işlev bozukluğu ile seyreden kronik kalp yetmezliği olan hastalarda  $\beta$ -blokerlerin klinik yararına ilişkin kanıtlar, küçük çaplı bazı çalışmalarda ve toplam 15000 hastayı kapsayan, birkaç geniş çaplı, prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir.<sup>[10-15]</sup> Karvedilol,<sup>[10-12,16,17]</sup> bisoprolol<sup>[13]</sup> ve metoprolol<sup>[13,14]</sup> ile yapılan plasebo kontrollü mortalite çalışmaları, toplam mortalite, kardiyovasküler mortalite, ani kardiyak ölüm ve fonksiyonel sınıf II-IV hastalarında kalp yetmezliğinin ilerlemesine bağlı ölüm oranlarında, uzun vadeli azalma ile ilişkili bulunmuştur.

Karvedilol Prospektif Randomize Kümülatif Sağkalım (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival-COPERNICUS) çalışmasında,<sup>[16]</sup> dinlenme halinde veya hafif bir egzersiz ile kalp yetmezliği belirtileri ortaya çıkan, klinik olarak övolemik ve ejeksiyon fraksiyonu <%25 olan hastalar, ortalama 10.4 ay boyunca plasebo veya karvedilol almak üzere rasgele seçilmiştir. Bu çalışmada da, mortalitede belirgin bir azalma gözlenmesi nedeniyle, planlanan zamandan önce sonlandırılmıştır: bir yılda kümülatif ölüm riski, plasebo grubunda %18.5 ve karvedilol grubunda %11.4 bulunmuştur (71 kurtarılan yaşam/1000 tedavi edilen; bir yaşam kurtarmak için 10.4 ay boyunca tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (NNT=18). Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi, hastanede yatan hastalarda ve ani kardiyak ölüm sayısında azalma olmuştur. Ejeksiyon fraksiyonu <%25 olan NYHA sınıf III ve IV yüksek riskli hastalarda yapılmış olan CIBIS II ve MERIT-HF çalışmalarının post hoc analizlerinde de benzer bulgular saptanmıştır.<sup>[13,18]</sup>

Bazı β-blokerler ile kronik kalp yetmezliğinde mortalite ve hastaneye yatışın azaldığı gösterilmişse de, bir sınıf etkisi elde edilememiştir. Busindolol, kardiyovasküler mortalitede ve miyokard enfarktüsünde azalma ile ilişkili bulunmuş olmakla birlikte,<sup>[20]</sup> bu ilacın sağkalım üzerinde herhangi bir yararı görülmemiştir (BEST).<sup>[19]</sup> Karvedilol veya Metoprolol Avrupa Çalışması'nda (Carvedilol Or Metoprolol European Trial-COMET), iki farklı β-bloker doğrudan karşılaştırılmıştır.<sup>[21]</sup> Bu çalışmada, kronik kalp yetmezliği olan ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu azalmış hastalar, karvedilol (hedef günde iki kez 25 mg) veya metoprolol tartrat (hedef günde iki kez 50 mg) ile tedavi edilmiştir. Ortalama 58 aylık bir izlemten sonra, tüm nedenlere bağlı mortalite, karvedilol grubunda daha düşük bulunmuştur (%34'e karşılık %40) (HR 0.83; GA 0.74-0.93); bir yaşamı kurtarmak için NNT=59'dur ve bu bulgu, önceden tanımlanmış gruplar için uyumludur. Gruplar arasında yeniden hastaneye yatırılma açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, karvedilolün, kalp yetmezliği hastalarında yaşam süresini uzatmak açısından metoprolole üstün olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, bu çalışmada kullanılan metoprololün formülasyonu, MERIT-HF çalışmasında kullanılanlardan farklıdır (birinci çalışmada tartrat şekli, ikincisinde ise yavaş salınımlı süksinat şekli) ve hedeflenen dozu da daha düşüktür (birinci çalışmada 50 mg/12 sa, ikinci çalışmada 100 mg/12 sa, 130 mg/gün tartrat eşdeğerdir). Her koşulda, COMET çalışması, seçilen β-blokerin ve kullanılan dozun, kalp yetmezliği olan hastaların akıbeti üzerinde önemli bir etki yarattığını göstermektedir. Buna göre, kalp yetmezliği olan hastaların tedavisinde, sadece bisoprolol, karvedilol ve MERIT-HF çalışmasında kullanılan şekil ve dozda metoprolol önerilmektedir.

### Nebivolol

β-bloker ilaçların, yaşlı hastalar (>70 yaş), bazı ırklar ve atriyal fibrilasyonlu hastalar gibi belli bazı demografik gruplardaki etkilerini belirlemek için daha fazla

veriye gereksinim bulunmaktadır. SENIORS<sup>[22]</sup> çalışmasında, β-blokajının (nebibolol), kalp yetersizliği olan yaşlı hastalardaki etkisi incelenmiştir. Çalışmaya 70 yaş üzerinde, kronik kalp yetersizliği son bir yıl içerisinde hastane yatışı ile onanmış ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %36 olan vakalar dahil edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanımı takip süresince tüm nedenlere bağlı ölüm ve kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış olarak belirlenmiştir. Takip süresi sonunda primer sonlanım oranları nebibolol grubunda %31.1 iken plasebo grubunda %35.3 (HR 0.86, %95 CI 0.74-0.99, p<0.039) olarak saptandı; bir yaşamı kurtarmak için 21 aylık süredeki NNT=21 olarak hesapladı.

### KAYNAKLAR

1. Cruickshank JM, Prichard BNC. Beta-blockers in clinical practice. London: Churchill Livingstone; 1996.
2. Tamargo J, Delpón E. Optimization of [beta]-blockers' pharmacology. J Cardiovasc Pharmacology 1990;16(Suppl 5):S10-S18.
3. Frishman WH, Lazar EJ, Gorodokin G. Pharmacokinetic optimisation of therapy with beta-adrenergic blocking agents. Clin Pharmacokinet 1991;20:311-8.
4. Frishman WH. Carvedilol. N Engl J Med 1998;339:1759-65.
5. Benfield P, Sorokin EM. Esmolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs 1987;33:392-412.
6. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J Jr. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. Eur Heart J 1990;11:43-50.
7. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:489-97.
8. Poole-Wilson P. COMET study. European Congress of Cardiology. Vienna, September 2003.
9. 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;25:231-8.
10. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001;357:1385-90.
11. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996;334:1349-55.
12. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Lancet 1997;349:375-80.
13. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13.
14. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-7.
15. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy : the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. Circulation 2000;101:378-84.
16. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H,

- Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
17. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1060-6.
  18. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarsen A, Kjekshus J, Waagstein F, Wedel H, et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:932-8.
  19. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1659-67.
  20. Torp-Pedersen C, Køber L, Ball S, Hall A, Brendorp B, Ottesen M, et al. The incomplete bucindolol evaluation in acute myocardial infarction Trial (BEAT). *Eur J Heart Fail* 2002;4:495-9.
  21. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
  22. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.