

Béta-receptor-blokkolók alkalmazása krónikus szívelégtelenségben

Czuriga István

Krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek béta-receptor-blokkoló kezelésének kedvező hatásait számos nagy, randomizált, prospektív, placebo-kontrollált klinikai vizsgálat igazolta. A nagy mortalitás végpontú vizsgálatokban, amelyeket bisoprolollal, carvedilollal, metoprolol-szukcináttal és nebibolollal végeztek, a hosszú távú béta-blokkoló kezelés hatására csökkent az összhalálozás, a cardiovascularis halálozás, a hirtelen halál és a szívelégtelenség progressziója miatti halálozás a II–IV. funkcionális stádiumba tartozó betegek körében. A kedvező klinikai tapasztalatok alapján jelenleg valamennyi klinikai súlyosságú stádiumba tartozó, bal kamrai szisztolés diszfunkció okozta, hemodinamikailag stabil, standard kezelésben részesülő szívelégtelenségben szenvedő betegnek javasolt a béta-blokkoló adása, ha nem áll fenn kontraindikáció. Jelen dolgozat összefoglalja a klinikai tanulmányok legfontosabb adatait és a szívelégtelenség kezelésének gyakorlati szempontjait.

**béta-receptor-blokkolók,
krónikus szívelégtelenség,
klinikai tanulmányok**

**THE USE OF BETA RECEPTOR BLOCKERS
IN CHRONIC HEART FAILURE**

The beneficial effects of treatment with beta-blockers in patients with chronic heart failure have been demonstrated in several large, prospective, randomised, placebo-controlled clinical trials. In large trials with mortality as the endpoint, the long-term use of bisoprolol, carvedilol, nebibolol and metoprolol succinate have been associated with a reduction in total mortality, cardiovascular mortality, sudden cardiac death and death due to progression of heart failure in patients of functional classes II–IV. These favorable clinical experiences warrant a recommendation that beta-blockers should be used in all haemodynamically stable heart failure patients with reduced left ventricular systolic function who are on standard treatment, unless contraindicated. In this review, the most important data of clinical trials and practical considerations of therapy with beta-blockers in heart failure are summarized.

**beta-blockers,
chronic heart failure,
clinical trials**

dr. Czuriga István (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem,
Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Kardiológiai Intézet/University of Debrecen,
Centre for Medical and Health Sciences, Department of Cardiology;
H-4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.

Érkezett: 2007. február 19.

Elfogadva: 2007. április 10.

A szívelégtelenség béta-receptor-blokkolóval történő kezelésének gondolatát Waagstein és munkatársai vetették fel a 70-es évek közepén, és az ő kedvező tapasztalataik (1) indították el azokat a placeboval kontrollált klinikai tanulmányokat, amelyek eredményei alapján mára e korábban kontraindikált gyógyszerek a krónikus szívelégtelenség standard gyógyszereivé váltak. A kedvező eredmények, különösen a mortalitás csökkenésére vonatkozó adatok, azokból a nagy klinikai tanulmányokból származnak, amelyekben a hosszú hatástartamú metoprolol-szukcinátot, a bisoprololt, a carvedilolt és a nebibololt vizsgálták, bár az utóbbi szerrel végzett vizsgálat bizonyító ereje az összevont végpontok miatt kisebb volt.

Klinikai bizonyítékok

Az első olyan nagy klinikai vizsgálat, amelyben az összhalálozás mint primer végpont szignifikánsan csökkent, a US Carvedilol Heart Failure Study volt. A tanulmányban 1094 beteg (NYHA II–IV. stádium, ejekciós frakció $\leq 35\%$) vett részt, akik a hagyományos kezelés (angiotenzinkonvertáz-gátló, diuretikum, digitális) mellé randomizáltan a nem szelektív béta-, valamint alfa-1-receptor-blokkoló hatással is rendelkező carvedilolt ($2 \times 6,25$ mg– 2×50 mg/nap) vagy a placebo-t kapták, a terhelhetőségüknek (hatperces sétateszt) megfelelően kialakított négyféle protokoll szerint. A carvedilollal kezelt csoportban az összmortalitás rizi-

kója szignifikáns mértékben, 65%-kal ($p < 0,001$), a halálozás és a cardiovascularis ok miatti hospitalizáció rizikója szintén szignifikáns mértékben, 38%-kal csökkent ($p < 0,001$). A hatás dózisdependensnek bizonyult, a nagyobb dózisoknál a mortalitás csökkenése nagyobb volt, mint a kisebbeknél (2). A kedvező eredmények további, béta-receptor-blokkolókkal végzett vizsgálatokat indítottak el.

Jelenleg a szívértelenség valamennyi stádiumában javasolt a béta-receptor-blokkoló adása, ha nem áll fenn kontra-indikáció.

1990-ben két nagy, mortalitás-végpontú tanulmány kedvező eredményeit közölték, amelynek alapján a béta-blokkolók végleg a szívértelenség standard gyógyszereivé váltak. A CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) II vizsgálatban 2647, NYHA III-IV. klinikai súlyosságú, 35%-os vagy ennél kisebb ejekciós frakciójú, szívértelenségben szenvedő beteg vett részt, akik a hagyományos diuretikum- és ACE-gátló kezelés mellé randomizáltan bisoprololt vagy placebo-t kaptak. A vizsgálatot, amelynek az elsődleges végpontja az összmortalitás volt, a tervezett időpontnál

korábban (1,3 év után) megszakították a bisoprolol jelentős mortalitáscsökkentő hatása miatt: az összhálózás 34%-kal ($p < 0,0001$), ezen belül a hirtelen halál 44%-kal ($p = 0,0011$), a szívizom pumpaelégtelensége miatti halálozás 26%-kal ($p = 0,17$) csökkent a placebo-csoport eredményeihez képest. A CIBIS II vizsgálat kedvező morbiditási és mortalitási eredményei valamennyi betegcsoportban konzisztensnek bizonyultak a szívértelenség etiológiájától és súlyosságától függetlenül (3).

A MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) tanulmányt a nyújtott hatású szelektív béta-1-blokkolóval, a metoprolol-szukcináttal végezték, 3991, NYHA II-IV. stádiumú, 40%-os vagy ennél kisebb ejekciós frakciójú beteg részvételével. Az elsődleges végpont az összhálózás, valamint az összhálózás és a bármely okból bekövetkező hospitalizáció kombinációja volt. Ezt a vizsgálatot is korábban fejezték be a tervezettnél, mivel a metoprolol-szukcinát az összmortalitást 34%-kal ($p = 0,00009$), az összmortalitás és a bármely okból bekövetkező hospitalizáció együttes rizikóját 19%-kal csökkentette ($p = 0,00012$) a placebo-hoz képest (4).

A béta-blokkolók a fenti vizsgálatokban kedvezően befolyásolták a morbiditást és a mortalitást a szisztolés balkamra-diszfunkcióval járó, enyhe-középsúlyos, krónikus szívértelenségben. További fontos kérdés volt, hogy vajon ezt a kedvező hatásukat a súlyos, NYHA IV. klinikai stádiumú betegek esetében is kifejtik-e. A COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) tanulmányban ilyen súlyos betegeket vizsgáltak ($n = 2289$, NYHA III-IV. stádium, ejekciós frakció $< 0,25\%$). A résztvevők az optimális standard kezelés mellé randomizáltan carvedilolt (kezdő dózis $2 \times 3,125$ mg/nap, céldózis 2×25 mg/nap) vagy placebo-t kaptak. Ezt a vizsgálatot is korábban sza-

kították meg a tervezettnél (átlagosan 10,4 hónapos követés után), mivel a carvedilol a tanulmány primer végpontját, az összmortalitást jelentős mértékben, szignifikánsan, 35%-kal csökkentette a placebo-csoporthoz képest ($p = 0,00014$) (5).

A tartós béta-blokkoló kezelés kedvező hatását a morbiditásra és a mortalitásra az enyhébb, NYHA I-II. funkcionális stádiumba tartozó, szisztolés balkamra-diszfunkcióval járó szívértelenségben az 1959 posztinfarktusos beteget bevonó CAPRICORN (Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricle Dysfunction) tanulmány igazolta. A résztvevők randomizáltan placebo-t vagy carvedilolt (kezdő dózis $2 \times 6,25$ mg/nap, céldózis 2×25 mg/nap) kaptak. A vizsgálatban a korszerű posztinfarktusos kezelési stratégia mellé (ACE-gátló, acetilszalicilsav, thrombolysis, percutan coronariatágítás) adott carvedilol az összhálózást 23%-kal ($p = 0,031$), az összhálózás és cardiovascularis hospitalizáció kombinációját 8%-kal ($p = 0,297$) csökkentette a placebo-csoporthoz viszonyítva (6). A fenti vizsgálatok meggyőzően bizonyították, hogy a béta-receptor-blokkolók a krónikus szívértelenség valamennyi klinikai stádiumában (NYHA I-IV.) kedvezően befolyásolják a kórkép klinikai progresszióját, a morbiditást és a mortalitást.

A szívértelenségben alkalmazott béta-blokkoló kezeléssel kapcsolatos további kérdések (például a szelektivitás szerepe, idős betegek kezelése, az egyes neurohormonális rendszert blokkoló gyógyszerek bevezetésének sorrendje) megválaszolására több újabb klinikai vizsgálatot végeztek. Két béta-blokkoló közvetlen összehasonlítását végezték a COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) vizsgálatban 3029, NYHA II-IV. funkcionális stádiumba tartozó, szívértelenségben szenvedő beteg bevonásával. A betegek az ACE-gátló és vízhajtó alapterápia mellé randomizáltan metoprolol-tartarátot (céldózis: napi 2×50 mg) vagy carvedilolt (céldózis: napi 2×25 mg) kaptak. A vizsgálat primer végpontja az összmortalitás, valamint az összmortalitás és a bármely okból bekövetkezett kórházi kezelés együttes előfordulása volt. A carvedilol 17%-kal csökkentette az összmortalitást a metoprolol-tartaráttal szemben ($p = 0,0017$), a primer kombinált végpontban nem volt különbség a két csoport között (7). Mivel a COMET vizsgálatban a metoprolol rövid hatástartamú formuláját alkalmazták, amellyel a korábbi vizsgálatokban mortalitáscsökkentést még nagyobb dózissal sem sikerült igazolni, a tanulmány bírálói szerint az eredmények a MERIT-HF vizsgálatban szignifikáns mortalitáscsökkentést bizonyító tartós hatástartamú metoprolol-szukcinátra nem érvényesek. A COMET vizsgálat felhívta viszont a figyelmet arra, hogy meghatározó jelentősége van a hosszú távú kezelés prognózisa szempontjából annak, hogy melyik béta-receptor-blokkolót választjuk és mekkora dózisban adjuk.

A SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure) tanulmányban az erősen

béta-1-szelektív hatású, értágító tulajdonsággal (nitrogén-monoxid-donor) is rendelkező nebivololt hasonlították össze placebóval időskorú, szívelégtelenségben szenvedő betegekben (átlagéletkor 76 év, n=2128, NYHA II-III. stádium, átlagos ejekciós frakció 36%). A vizsgálat elsődleges végpontja a bármely ok miatti mortalitás és a cardiovascularis ok miatt történő kórházi felvétel kombinációja volt, amely a nebivololkezelés hatására a 21 hónapos utánkövetési idő alatt 14%-kal csökkent a placebohoz képest ($p=0,039$) (8). A SENIORS tanulmány jelentősége elsősorban abban van, hogy olyan betegpopulációban igazolta a béta-blokkoló kezelés előnyét szívelégtelenségben, amely jobban megfelel a mindennapi klinikai gyakorlatnak, mint a korábban végzett vizsgálatok esetében (a szívelégtelenség sokkal gyakoribb időskorban, nőknél és megtartott szisztolés kamrafunkció mellett).

A közelmúltban lezárult CIBIS III tanulmány azt a fontos kérdést vizsgálta, hogy vajon béta-blokkolóval vagy ACE-gátlóval kezdjük-e a szívelégtelenség kezelését. Az eddigi ajánlások a béta-blokkoló kezelés indítását – inkább csak tradicionális szempontok, mintsem bizonyítékok alapján – csak az ACE-gátló terápia bevezetése után javasolták. Ugyanakkor patofiziológiai és epidemiológiai adatok is amellel szólnak, hogy mérlegelendő a béta-blokkolók elsőként történő adása a szívelégtelenség korai stádiumában, elsősorban az e stádiumban nem ritka hirtelen halál kivédése miatt. Ismert ugyanis, hogy a szimpatikus idegrendszer aktivitásának fokozódása már a szívelégtelenség igen korai fázisában jelentkezik, megelőzve a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktivitásának fokozódását. Ráadásul a béta-blokkolók, ellentétben az ACE-gátlókkal, egyaránt gátolják a szimpatikus idegrendszert és a RAAS-t, mivel renin-gátló hatással is rendelkeznek. Logikusnak tűnik tehát a felvetés, hogy talán nagyobb előny származhatna abból, ha a szívelégtelenség kezelését béta-blokkolóval kezdenénk. A CIBIS III tanulmányban – 1010, stabil állapotú, 65 év feletti, szisztolés balkamra-diszfunkciójú (ejekciós frakció <0,35), középsúlyos (NYHA II-III.) szívelégtelenségben szenvedő beteg részvételével – igazolódott, hogy a monoterápiában adott bisoprolollal kezdett, majd enalapril hozzáadásával folytatott kezelési stratégia nem kevésbé hatékony (noninferior), mint az elsőként ACE-gátlóval kezdett, majd béta-blokkolóval kiegészített terápia. A két kezelési mód egyenértékűnek bizonyult a kombinált elsődleges végpont (összhalálozás és a bármely ok miatti kórházi kezelés) szempontjából, vagyis a bisoprolollal indított kezelés nem bizonyult kedvezőtlenebbnek ($p=0,019$), mint az enalaprilal kezdett terápia. A két stratégia között a biztonságosság és a hatékonyság szempontjából sem volt szignifikáns különbség (9). A CIBIS III vizsgálat eredményei alapján a jövőben a kezelőorvos egyéni mérlegelése alapján elkezdheti a stabil állapotú, krónikus szívelégtelenségben szenvedő beteg kezelését

akár béta-blokkolóval, akár ACE-gátlóval. A cél az, hogy a két gyógyszert lehetőleg minél előbb együtt szedje a beteg.

Összefoglalva: Az eddigi, több mint 20 000 beteget vizsgáló, placeboval kontrollált klinikai tanulmányok eredményei igazolták, hogy a béta-blokkolók a szívelégtelenség bármely stádiumában csökkentik a betegek tüneteit, javítják klinikai állapotukat, a balkamra-funkciót, valamint csökkentik a betegség morbiditását és mortalitását. A tanulmányokban egyaránt csökkent az összhalálozás, a cardiovascularis és a szívelégtelenség progressziója miatti halálozás, valamint a hirtelen halál.

Kezelési gyakorlat

A jelenlegi ajánlások szerint a béta-receptor-blokkolókat minden hemodinamikailag stabil, bármely funkcionális stádiumba tartozó (NYHA I–IV.), ischaemiás vagy nem ischaemiás eredetű, a bal kamra szisztolés diszfunkciója következtében kialakult szívelégtelenség kezelésében alkalmazni kell. Kivételt jelent a kontraindikáció vagy a gyógyszerrel szembeni intolerancia. A szívelégtelenség béta-blokkolóval történő gyógyításában csak a bizonyítottan kedvező hatású bisoprolol, carvedilol, metoprolol-szukcinát és nebivolol javasolható (10).

A béta-blokkolók adása *kontraindikált* a szerrel szembeni túlérzékenység, asthma bronchiale és súlyos obstruktív légúti betegség, tüneteket okozó bradycardia és magas fokú AV-blokk, nagyfokú folyadékretenció vagy volumenhiány, kardiogén sokk, súlyos, tüneteket okozó hypotensio, valamint súlyos, intravénás pozitív inotrop vagy értágító kezelést igénylő akut szívelégtelenség esetén. A kezelés megkezdésének feltétele a stabil hemodinamikai állapot és a klinikailag számottevő folyadékretenció hiánya. Mindig nagyon kis dózissal kell indítani a terápiát, és fokozatosan, gondos betegellenőrzés mellett, az egyéni reagálóképességet figyelembe véve, lassú dózistitrlást kell végezni a fenntartó céldózisig. Általános szabály a kis dózissal kezdés és a lassú emelés. Lehetőleg a nagy klinikai tanulmányokban használt céldózisok elérésére kell törekedni, mivel ezekkel érték el a kedvező eredményeket. (A kezdő és fenntartó dózisokat az 1. táblázat tartalmazza.)

A kezelés bevezetését követő időszakban (többnyire a második-hatodik héten), általában a dózisemelés utáni napokban fokozódhatnak a szívelégtelenség tünetei a béta-blokkolók kezdeti kedvezőtlen hemodinamikai hatásai miatt. A kezelőorvos fontos feladata, hogy átsegítse a beteget ezen az átmeneti perióduson. Fel kell világosíta-

1. TÁBLÁZAT

A béta-receptor-blokkolók kezdeti és céldózisai szívelégtelenségben

Gyógyszer	Kezdeti dózis	Céldózis	A titrlás időtartama
Carvedilol	3,125 mg	50 mg	1-2 hét–1 hónap
Bisoprolol	1,25 mg	10 mg	1-2 hét–1 hónap
Metoprolol-szukcinát CR/XL	12,5/25 mg	200 mg	1-2 hét–1 hónap
Nebivolol	1,25 mg	10 mg	1-2 hét–1 hónap

nia a klinikai rosszabbodás átmeneti jellegéről, és együttműködését kell kérni a várható tartós javulás érdekében. A szívelégtelenség béta-blokkoló kezelése során az alábbi mellékhatásokkal kell számolni:

A szívelégtelenség béta-blokkolóval történő kezelésében csak a bizonyítottan kedvező hatású bisoprolol, carvedilol, metoprololszukcinát és nebivolol javasolható.

– *Folyadékretenció és a szívelégtelenség progressziója.* A folyadékretenció általában megszüntethető a diuretikum dózisának átmeneti emelésével, és nem teszi szükségessé a béta-blokkoló kezelés felfüggesztését. A titrációs időszakban fontos, hogy a beteg naponta ellenőrizze a testsúlyát a folyadék-visszatartás mértékének megítélésé céljából.

– *Fáradékonyság.* A béta-blokkoló kezelés bevezetésekor kialakulhat általános gyengeség, fáradékonyság, ami rendszerint néhány hét alatt magától megszűnik. Előfordulhat, hogy a fáradékonyság olyan mértékű, amely megakadályozza a további dóziszemelést, netán a kezelés felfüggesztését is szükségessé teszi, leggyakrabban azonban elegendő a diuretikum, illetve a béta-blokkoló dózisának a

csökkentése. A kezelés megszakítása csak akkor indokolt, ha a fáradékonyság jelentős hypotensióval is társul.

– *Bradycardia, vezetési zavar.* Ha a bradycardia szédüléssel vagy egyéb panasszal jár együtt, akkor szükség lehet a béta-blokkoló adagjának csökkentésére. II-III. fokú AV- (atrioventricularis) blokk a béta-blokkoló dózisának csökkentését vagy a kezelés felfüggesztését teheti szükségessé. I. fokú AV-blokk rendszerint nem befolyásolja a béta-blokkoló kezelést. Magas fokú AV-blokk és jelentős bradycardia esetén mérlegelni kell az esetleges gyógyszer-interakciókat is, és a bradycardiát, vezetési zavart okozó szer adását (például digoxin, amiodaron) kell abbahagyni. Súlyos esetben a pacemakerkezelés is szóba jön.

– *Hypotensio.* Gyakori mellékhatás, különösen az alfa-receptor-blokkoló tulajdonsággal is rendelkező béta-blokkolók esetén. Rendszerint nem okoz tünetet, de ritkán szédüléssel, látászavarral járhat. Ez a mellékhatás leggyakrabban az első dózist, illetve az első dó-

ziszemelést követő 24–48 órában jelentkezik, és rendszerint dózismódosítás nélkül megszűnik. Tüneteket okozó hypotensio kialakulása esetén átmenetileg vagy tartósan csökkenteni kell az ACE-gátló dózist, folyadékdepleció esetén a diuretikum adagját. Hipoperfúzióval együtt járó hypotensio, nagyfokú gyengeség esetén szükségessé válhat a kezelés felfüggesztése.

Általános szabályként megfogalmazható, hogy szívelégtelenségben csak akkor hagyjuk abba a béta-blokkoló kezelést, ha a háttérterápia (diuretikum, ACE-gátló, digitális) dózisának módosítása eredménytelen, és a beteg állapota tovább romlik. Ebben az esetben kórházi ellátásra, rendszerint pozitív inotrop keringéstámogatásra van szükség.

Bizonyos esetekben a béta-blokkoló bevezetését a szívelégtelenség kezelésében jártas szakemberre (belgyógyász vagy kardiológus) kell bízni. Idetartozik a súlyos (NYHA III-IV. stádium), az ismeretlen etiológiájú szívelégtelenség, a bradycardia és a hypotonia, valamint az asthma bronchiale vagy obstruktív légúti betegség gyanúja. Szakember igénybevételét indokolja, ha a beteg már alacsony dózisu béta-blokkolóra is intoleráns, vagy ha megelőző béta-blokkoló kezelés során a szer adását tünetek miatt fel kellett függeszteni (11).

A közelmúltban végzett felmérések szerint – noha a jelenlegi szakmai ajánlások állásfoglalása egyértelmű – a szívelégtelenségben szenvedő betegek kevesebb mint fele kap csak béta-receptor-blokkolót (12). Gyakran éppen a legvesélyeztetettebbek (cukorbeteg, idős) nem részesülnek ebben a bizonyítottan előnyös kezelésben. Az elégtelen gyógyszerhasználat oka elsősorban a béta-blokkoló-intoleranciától való túlzott félelem, valamint a kezelés elkezdése és titrálása során felmerülő nehézségek eltűlése. Ezzel szemben a nagy, kontrollált klinikai tanulmányokban a béta-blokkolók jól tolerálhatónak bizonyultak, és kevesebb betegnek kellett a gyógyszert abbahagyni, mint a placebo. Rendkívül fontos tehát, hogy a szívelégtelenség kezelésével foglalkozó szakemberek a jelenlegi ajánlásokkal összhangban a béta-blokkolókat a betegek minél szélesebb körében alkalmazzák, hogy a gyógyszerek bizonyított előnyei érvényesüljenek a klinikai gyakorlatban, és ezáltal csökkenjen a mortalitás és morbiditás.

IRODALOM

1. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37:1022-36.
2. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
3. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
4. MERIT-HF Study Group. 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.
5. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al for Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on survival in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
6. CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction; the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
7. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGE et al for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
8. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, 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.
9. Willenheimer R, Erdmann E, Follath F, et al. Comparison of treatment initiation with bisoprolol vs. enalapril in chronic heart failure patients: rationale and design of CIBIS-III. *Eur Heart Failure* 2004;6:493-500.
10. Czuriga I, Dókány M, Édes J, et al. A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése. Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelve. In: Kardiológiai Útmutató 3. Budapest: Medicina Kiadó; 2006. p. 65-106.
11. Czuriga I. Szívelégtelenség. Budapest: Medicina Kiadó; 2006.
12. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The Euro Heart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003;24:464-74.