

SZABÓ ZOLTÁN DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

A BÉTARECEPTOR-BLOKKOLÓK SZEREPE A HIPERTENZÍV SZÍVBETEGSÉG KEZELÉSÉBEN

A HIPERTÓNIA-BETEGSÉGBEN SZENVEDŐKBEN A SZÍV STRUKTURÁLIS ÉS FUNKCIONÁLIS KÁROSODÁSA GYAKORI SZÖVŐDMÉNY. JELEN ÖSSZEFOGLALÓ A HIPERTENZÍV SZÍVBETEGSÉG KLINIKAI JELLEMZŐIVEL, A BÉTA-BLOKKOLÓK KARDIÁLIS CÉLSZERVKÁROSODÁS KEZELÉSÉBEN BETÖLTÖTT SZEREPÉVEL FOGLALKOZIK. MEGÁLLAPÍTHATÓ, HOGY A SZÍVELÉGTELENSÉGBEN, ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉGBEN ÉS SZÍVRITMUSZAVAROKBAN SZENVEDŐ HIPERTÓNIÁS BETEGEK ESETÉN A BÉTARECEPTOR-BLOKKOLÓK TOVÁBBRA IS FONTOS TERÁPIÁS ESZKÖZKÉNT SZEREPELNEK.

Kulcsszavak: hipertónia, hipertenzív szívbetegség, bétareceptor-blokkolók

THE ROLE OF BETA-RECEPTOR BLOCKERS IN THE MANAGEMENT OF HYPERTENSIVE HEART DISEASE. THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DAMAGE OF THE HEART IS OFTEN ASSOCIATED WITH HYPERTENSION. THE PRESENT PAPER DEALS WITH THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF HYPERTENSIVE HEART DISEASE AND THE ROLE OF BETA-RECEPTOR BLOCKERS IN THE PREVENTION. IT CAN BE CONCLUDED, THAT IN PATIENTS WITH HYPERTENSION SUFFERING FROM HEART FAILURE, ISCHAEMIC HEART DISEASE AND CARDIAC ARRHYTHMIAS, THE USE OF BETA-RECEPTOR BLOCKERS IS STILL AN IMPORTANT THERAPEUTIC POSSIBILITY.

Keywords: hypertension, hypertensive heart disease, beta-receptor blockers

A magas vérnyomás gyakorisága világszerte növekszik, prevalenciája nemtől és földrajzi helyzettől függően 15-35% között változik. A betegek kb. 90%-ában ún. esszenciális (elsődleges) hipertónia igazolható, míg 10%-ban definitív szervi betegség (szekunder kórforma) áll a háttérben (1). Szívbetegség elsősorban a tartósan magas artériás vérnyomás következtében lép fel, de a hirtelen, nagymértékű vérnyomás-emelkedés is ronthatja a már károsodott miokardium strukturális és funkcionális állapotát. A fokozott bal kamra utóterhelésnek (afterload) kiemelt szerepe van a szívizomzat károsodásában, ami balkamra-hipertrófiát eredményez, továbbá elősegíti a koszorúér-rendszer progresszív ateroszklerózisát és a szív inger-

képző-ingerületvezető rendszerének megbetegedését. A szívizomzat szerkezeti és funkcionális átalakulásához neurohormonális hatások (angiotenzin, aldosteron, endothelin-1 stb.) is hozzájárulnak (2). A balkamra-hipertrófia szisztolés és diasztolés funkciózavart eredményezhet, továbbá növeli a hirtelen szívhalál kockázatát (3). A perifériás vazokonstriktiót is kiváltó atenolol hipertóniában történő alkalmazásával kapcsolatban korábban kétségek merültek fel, mivel a LIFE- és ASCOT-vizsgálatok eredményei rámutattak, hogy a stroke megelőzésében más szerekhez képest alulmaradt, illetve kedvezőtlen anyagcserehatásai (dyslipidaemia, fokozott inzulinrezisztencia) behatárolták a gyógyszer klinikai gyakorlatban történő alkalmazha-

tóságát (4, 5, 6). Ezzel szemben az újabb, ún. harmadik generációs bétareceptor-blokkolók bevezetésekor olyan előnyös, additív tulajdonságok jelentkeztek, amelyek a fokozott kardiovaszkuláris kockázattal bíró (iszkemiás szívbetegségben és/vagy szívelégtelenségben szenvedő) hipertóniás betegek kezelésének új lehetőségét teremtetten meg (7).

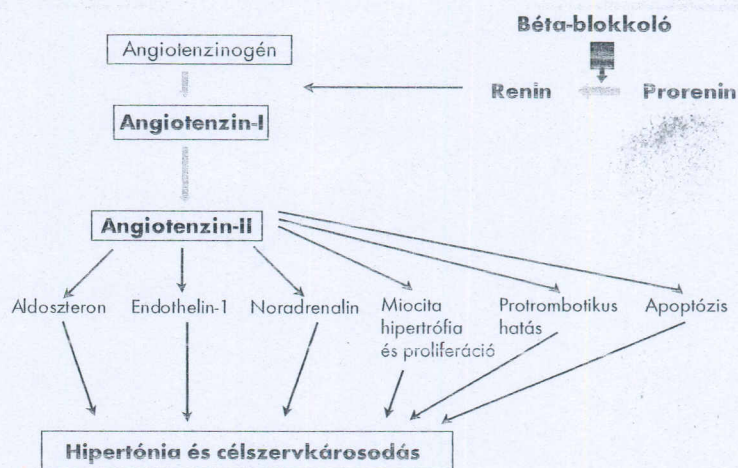
A BÉTARECEPTOR-BLOKKOLÓK HATÁSMÉCHANIZMUSA

A korábban alkalmazott első és második generációs szerekkel szemben a vazodilatátor hatással bíró harmadik generációs vegyületeket anyagcsere szempontjából előnyösebb mellékha-

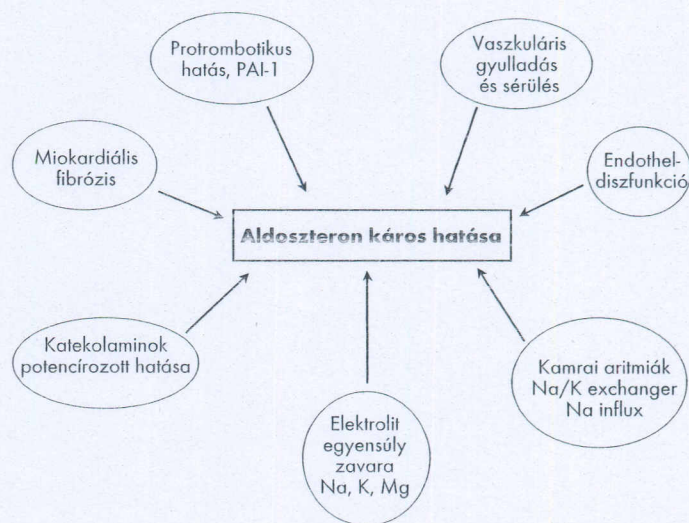
tásprofil jellemzi. A béta-blokkolók döntően a máj citokróm P450 2d6 al egységén metabolizálódnak (8, 9). A carvedilol, alfa-adrenoreceptor blokkoló és antioxidáns tulajdonságával, míg a nebivolol béta-1 receptor szelektivitása mellett az endothelialis nitrogén-monoxid felszabadulását serkentő és antioxidáns hatásával is kiemelkedik (1. táblázat). Negatív kronotróp és inotróp hatásuk révén a béta-blokkolók csökkentik a perctérfogatot, illetve a szívizomzat oxigénigényét és mérséklilik a katekolaminokra adott presszor választ és a perifériás vaszkuláris rezisztenciát (10). Mindezen tényezők mellett a hipertóniás populáció kezelésében egyik kulcsfontosságú mechanizmus, a renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer szabályozása terén is hatékonyak. A béta-blokkolók ugyanis a prorenin-renin átalakulást gátolva csökkentik a plazma renin aktivitását. E renin gátló hatás eredményeként a célszervkárosodás terén különös jelentősséggel bíró effektor anyag, az angiotenzin-II koncentrációja is csökken, amely számos – a vérnyomás szabályozása és miokardium károsodása szempontjából – kedvezőtlen hatású anyag felszabadulását is mérsékli (1. ábra). Fontos az aldoszteron szérumszintjének csökkentése is, ami nemcsak a plazmavolumen befolyásolásával, hanem a szívizomzat strukturális átalakulásának, a csökkenő protrombotikus aktivitásnak, az endothelfunkció javulásának, a gyulladásos folyamatok visszaszorításának köszönhetően is hozzájárul a kardiovaszkuláris rizikó mérsékléséhez (11) (2. ábra). A béta-1-receptorok gátlása a ciklikus adenozin-monofoszfát (cAMP), protein-kináz-A rendszer aktivitását mérsékli, amely egyes ioncsatornák foszforilációját módosítja (Na^+ által vezérelt pacemaker áram, L-típusú kalciumcsatorna, késői egyenirányító káliumcsatorna). E csatornák megváltozott működése következtében a szívizomsejtek elektromos (repolarizációs és depolarizációs) tulajdonságai módosulnak, s ez a béta-receptor blokádnak antiaritmiás hatásának alapja (12). Ezt a folyamatot potenciózza a prejunctionális béta-receptorok gátlása, amely a noradrenalin felszabadulását mérsékli, növelve a szívizomsejtek refrakter idejét és a miokardium ún. fibrillációs küszöbét.

1. TÁBLÁZAT: A BÉTA-BLOKKOLÓK OSZTÁLYOZÁSA

OSZTÁLY	HATÁSMECHANIZMUS	VEGYÜLET
ELSŐ GENERÁCIÓ	NEM SZELEKTÍV	PROPRANOLOL PINDOLOL TIMOLOL NADOLOL
MÁSODIK GENERÁCIÓ	SZELEKTÍV	ATENOLOL METOPROLOL BISOPROLOL BETAXOLOL
HARMADIK GENERÁCIÓ	NEM SZELEKTÍV VASODILATÁTOR	CARVEDILOL
HARMADIK GENERÁCIÓ	SZELEKTÍV VASODILATÁTOR	NEBIVOLOL

1. ÁBRA: A BÉTA-BLOKKOLÓK SZEREPE A RENIN–ANGIOTENZIN-RENDSZER SZABÁLYOZÁSÁBAN
A RENIN AKTIVITÁS ÉS AZ ANGIOTENZIN-II HATÁSÁNAK MÉRSÉKLÉSE SZÁMOS KÓRFOLYAMAT KIALAKULÁSÁT GÁTOLJA

2. ÁBRA: AZ ALDOSZTERON OKOZTA PATOFIZIOLÓGIAI FOLYAMATOK



HIPERTÓNIA ÉS SZÍVELÉGTELENSÉG

A hipertónia következtében fellépő fokozott nyomásterhelés, a bal kamra strukturális átalakulása, a szövődmenyes kontraktilitás-zavar, továbbá a

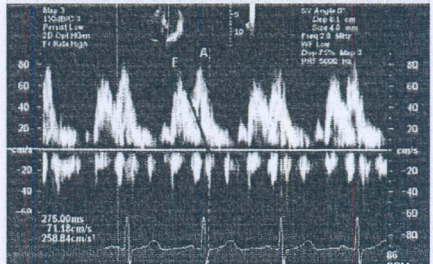
mikro- és makrovaszkuláris betegség, miokardiális fibrózis, apoptózis és kollagén depozíció többnyire együtt vezet a szívelégtelenség kialakulásához. Az angiotenzin-II és aldoszteron mellett a tumor nekrosis faktor-béta és az inzulinserű növekedési faktor is fontos

szerepet játszik e kórfolyamat kialakulásában. Szívelégtelenségben a fokozott szimpatikus tónus a szívizom funkcionális státusát tovább ronthatja. A katekolaminok direkt hatása fokozza a szívritmuszavarok kialakulásának kockázatát, a plazma noradrenalin szintje pedig a hirtelen szívhalál kialakulására nézve prediktív értékű. A szimpatikus idegrendszeri tónus csökkentése kedvező hatású e betegcsoportban, s ezért a szívelégtelenség kezelésében már a korai stádiumban is javasolt a béta-blokkolók alkalmazása. A renin a szívelégtelenségben szenvedő betegekben a hirtelen szívhalál független prediktora, így aktivitásának csökkentése a mortalitási mutatókat kedvezően befolyásolhatja (13). A tünetmentes balkamra-diszfunkció gyakoribb mint a klinikai tüneteket okozó kórforma (14, 15). A hipertóniás betegek echokardiográfiás szűrése lehetőséget nyújt a szisztolés és diasztolés balkamra-diszfunkció elkülönítésére és a tünetmentes funkciózavar felismerésére, ezért a vizsgálat mind a diagnosztikában, mind a terápia hatásfokának lemerésében hasznos információt nyújt (3/a és 3/b ábra). A diagnózis pontosságát növelheti az agyi nátriuretikus peptid (angolul: brain natriuretic peptide-BNP) koncentrációjának meghatározása, mivel szívelégtelenség klinikai tüneteinek jelenléte és echokardiográfia során megtartott szisztolés balkamra-funkció esetén a BNP >57 pg/ml érték 100%-os prediktív értékű a diasztolés szívelégtelenség kimutatásában (16). Az elmúlt évek során bebizonyosodott, hogy mind az enyhe tüneteket mutató betegek (New York Heart Association-NYHA I-II stádium), mind súlyos állapotú szívelégtelenségben szenvedő páciensek (NYHA III-IV stádium) esetén a harmadik generációs béta-receptor-blokkolók csökkentik a tüneteket és a mortalitást. A nem szelektív adrenoreceptor blokkoló carvedilol alfa-1 receptor antagonistá hatással is rendelkezik, amelynek következtében kedvezően befolyásolja a lipidprofilt, csökkenti az inzulinrezisztenciát, illetve mérsékli a szív elő- és utóterhelését. E komplex hatás magyarázhatja, hogy a szívelégtelenség kezelésében és a mortalitás csökkentésében miért bizonyult oly kedvező hatásúnak (17, 18) (4/a és 4/b ábra). A nebivolol a SENIORS-tanulmányban a

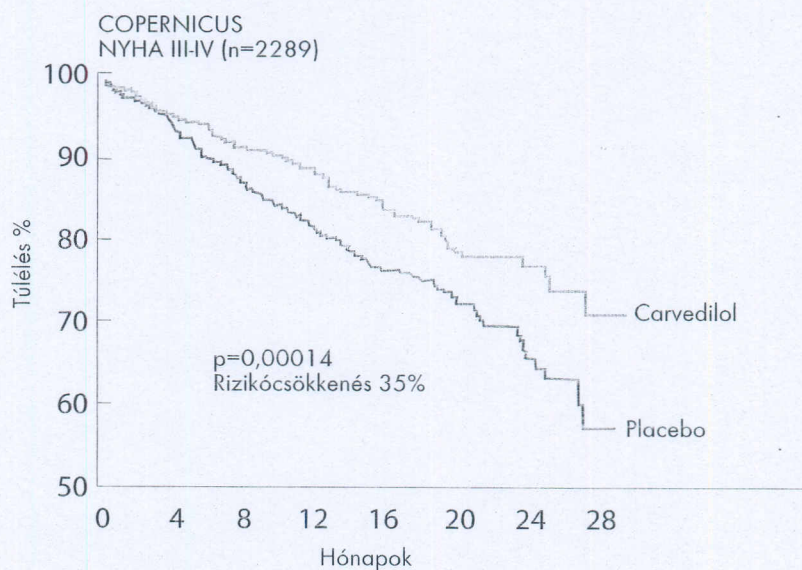
3/A ÁBRA: TÖBB ÉVTIZEDE HIPERTÓNIÁS BETEGÜNK TRANSZTORAKÁLIS ECHOKARDIOGRÁFIÁS KÉPE (PARASZTERNÁLIS HOSSZMETSZET) AZ INTERVENTRIKULÁRIS SZEPTUM ÁTMÉRŐJE MEGHALADJA A 13 MM-T, AMI KÓROS MEGVAS-TAGODÁST JELENT



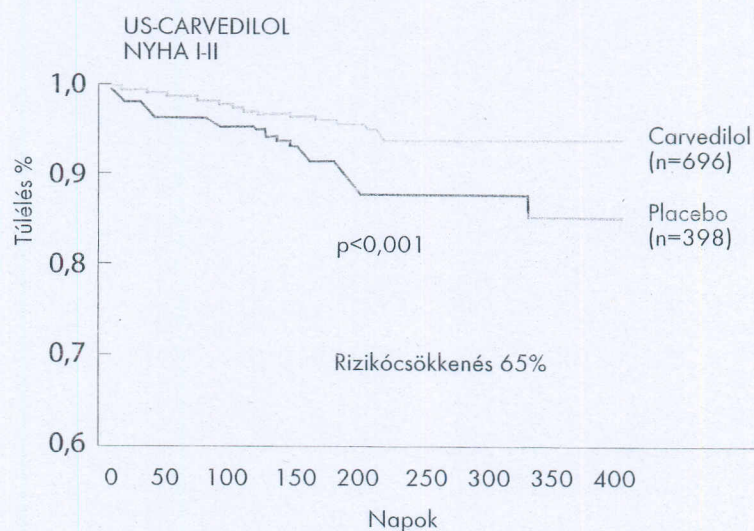
3/B ÁBRA: PULZATILIS HULLÁMÚ DOPPLER-VIZSGÁLAT SORÁN, A KORAI (E) ÉS KÉSŐI (A) DIASZTOLÉBAN MÉRTE MITRÁLIS ÁRAMLÁSI CSÚCSSEBESSÉGEK HÁNYADOSA (E/A) KISEBB, MINT EGY, AZ ÚN. DECELERÁCIÓS IDŐ (PIROSSAL JELELVE) KÓROS MEGNYÚLÁSÁVAL EGYÜTT ÉRTÉKELVE DIASZTOLÉS DISZFUNKCIÓT (RELAXÁCIÓS ZAVART) JELEZ



4/A ÁBRA: A CARVEDILOL MORTALITÁST CSÖKKENTŐ HATÁSA A COPERNICUS-VIZSGÁLATBAN



4/B ÁBRA: A CARVEDILOL RIZIKÓCSÖKKENTŐ HATÁSA A US-CARVEDILOL-VIZSGÁLATBAN



NYHA II-III stádiumú, 70 év feletti, 35% alatti bal kamrai ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedőkben

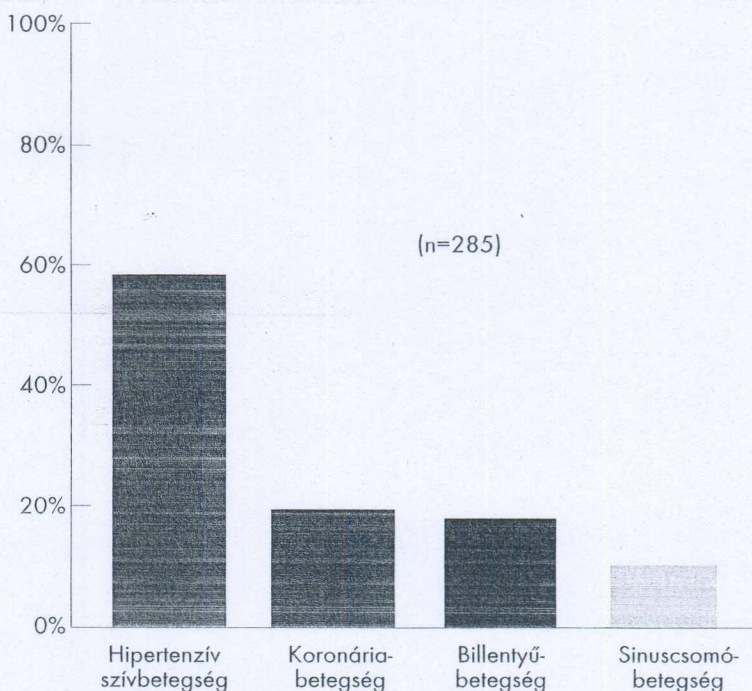
14%-os összhaltalozás csökkenést eredményezett (19). Az ENECA-vizsgálat eredményei bebizonyították,

hogy a NYHA II-IV stádiumú, 35% alatti ejekciós frakcióval jellemezhető, 65 év feletti nebvolt szedő betegek bal kamrai szisztolés funkciója a kontrollcsoporthoz képest szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutatott ($6,51 \pm 9,15\%$ versus $3,97 \pm 9,2\%$, $p=0,027$) (20).

HIPERTÓNIA ÉS SZÍVRITMUSZAVAROK

A balkamra-hipertrofia és diasztolés diszfunkció eredményeként fokozott volumenterhelés talaján bal pitvar tágulata és fokozódó pitvari aritmia vulnerabilitás léphet fel, így vezetve a pitvari ritmuszavarok növekvő veszélyéhez. A növekvő incidenciát mutató, ezért egyre nagyobb klinikai jelentőséggel bíró pitvarfibrilláció hátterében leggyakrabban hipertenzív szívbetegség áll (21) (5. ábra). E szívrítmuszavar a hipertóniás betegek 25-50%-ában megjelenik, a 65 évnél idősebb férfiakban gyakoribb, s a hemodinamikai szövődmények mellett különös jelentőségét az adja, hogy a tromboembóliás események rizikóját fokozza (minden 40 g/m^2 bal kamra tömegnövekedés a pitvarfibrilláció relatív rizikóját 1,4-szeresére növeli, a balkamra-hipertrofiás betegekben 3-3,8-szor gyakoribb, mint a kontroll populációban) (22). A hipertónia a kamrai aritmiák keletkezésének, a hirtelen szívhalál bekövetkezésének önálló rizikótényezője. A prognózist a magas vérnyomás következményeként kialakuló fokozott kamrai utóterhelés és szövődményes balkamra-hipertrofia, a miokardiális fibrózis jelentősen rontja, mind a szisztolés, mind a diasztolés kamrafunkció csökken, a koronária-rezerv mérséklődik, az ingerületterjedés kórosan megnyúlhat (anizotrópia) és fokozott kamrai ektópiás, triggerelt és reentry aktivitás jelentkezik, amely a kamrai aritmiák elektrofiziológiai alapját képezi. Balkamra-hipertrofia (kamrafalvastagság-növekedés) esetén a kamrai ritmuszavarok fellépésének kockázata 2,3-4,0-szeres (23). A Framingham-tanulmány eredményei igazolták, hogy a balkamra-hipertrofia csökkentése (amely elektrokardiográfiai változásokkal is nyomon követhető) a hirtelen szívhalál, akut miokardiális infarktus és pangásos szívelégtelenség kockázatát egyaránt mérsékli, ugyanis a kezelésre

5. ÁBRA: A PITVARFIBRILLÁCIÓ HÁTTÉRÉBEN ÁLLÓ LEGGYAKORIBB BETEGSÉGEK ELŐFORDULÁSI ARÁNYA



jól reagáló csoportban a kardiovaszkuláris szövődmények száma a nem megfelelő terápiás választ mutató betegekhez hasonlítva szignifikánsan csökkent (3% versus 25%, $p<0,01$) (24). Az is bebizonyosodott, hogy az aszimmetrikus szeptális túlsúlyú hipertrofia gyakrabban társul kamrai tachycardiával, mint a koncentrikus forma. A vérnyomás hirtelen változása és a társuló elektrolitzavarok (hypokalaemia, hypomagnesaemia) a kamrai aritmiák kialakulásának veszélyét tovább növelik (25). A balkamra-hipertrofiában szenvedő betegek fokozott kamrai aritmia rizikóját jelzi, hogy a kamrai repolarizáció inhomogenitását reprezentáló elektrokardiográfiai marker, a QT-diszperzió is megnyúlik (26). Pitvarfibrillációban a béta-blokkolók a kamrafrekvencia kontrollja mellett az aritmia kialakulását is képesek megakadályozni, amelyet egy 12000 szív-elégtelenségben szenvedő beteg adatait feldolgozó metaanalízisben is igazoltak: szignifikánsan (27%-kal) mérsékeltek a pitvarfibrilláció incidenciáját (27). A béta-blokkolók kamrai szívrítmuszavarokban önmagukban, a fizikai és idegi terhelés által provokált esetek és mitrális prolapszushoz társuló ritmuszavarok kezelésére jól alkalmazhatók. Más hatástani csoportba tartozó antiaritmiaszerekkel kombinálva az ettől eltérő etiológiájú esetekben is hatékonyak (28, 29).

HIPERTÓNIA ÉS ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉG

A tartós adrenerg stimuláció következtében növekszik a szívfrekvencia, a szívizom kontrakció ereje, amely a miokardium oxigénigényét növeli (30). Fenti folyamatot súlyosbítja a hipertóniához társuló balkamra-hipertrofia, amely a fokozott falfeszülés, a diasztolés koszorúér-perfúzió csökkenése, továbbá a romló mikrocirkuláció következtében szöveti hipoxiához vezet. Tartósan fennálló hipertónia esetén a fokozott nyíróerők és következményes endothel-diszfunkció miatt a koronáriákban progresszív ateroszklerózis lép fel. Fenti folyamatok eredményeként az oxigénellátás és oxigénigény közti egyensúly felbomlik, klinikai tünetek (angina pectoris szindróma) lépnek fel. A béta-blokkolók hatása az oxigénigény csökkentésével érvényesül, amelyet a szívfrekvencia mérséklésével, s a következményesen megnyúló diasztolés idő miatt javuló koszorúér keringéssel, a kontrakciós erő gyengítésével, továbbá a szisztolés vérnyomáscsökkentő hatással biztosítanak. A harmadik generációs carvedilol és nebvolt vazodilatátor hatásának köszönhetően a koronária keringést jobban fokozza, mint az előző generációk képviselői, ezért iszkémiás szívbetegséggel társult hipertóniás betegekben alkalmazásuk különösen előnyös. A miokardiális in-

farktus után fellépő aritmiák kezelésében és a hirtelen halál megelőzésében a béta-blokkolóknak ugyancsak bizonyított szerepük van (31).

HIPERTÓNIA ÉS SZÍVBIL-LENTYŰ-BETEGSÉG

A hosszú ideje fennálló és/vagy súlyos magasvérnyomás-betegség az aorta-gyök tágulatához vezethet, így eredményez aorta regurgitációt. A következményes bal kamrai volumenterhelés a szívüreg dilatációját okozza, amely a verővolumen növeli, ezzel to-

vább fokozva a kamrába visszaáramló vér mennyiségét. Tartósan fennálló esetben balkamra-diszfunkció tünetei lépnek fel. A bétareceptor-blokkolók aorta-elégtelenségben hagyományosan nem javasoltak, mivel negatív inotróp és kronotróp hatásuk miatt ronthatják a kamrafunkciót és a diasztolés idő megnyúlása a regurgitációs volument tovább növelheti (32).

KÖVETKEZTETÉS

A bétareceptor-blokkolók újabb generációjának képviselőiről bebizo-

nyosodott, hogy metabolikus mellékhatások nélkül, előnyös hemodinamikai jellemzőkkel, kardiovaszkuláris rizikócsökkentésre képesek. Hipertenzív szívbetegségben alkalmazásuk indokolt, és a terápia személyre szabott elbírálása szükséges. Az echokardiográfia a szív strukturális és funkcionális eltéréseit már a betegség korai stádiumában is kimutatja, ezért az ultrahangos állapotfelmérés a hipertónia gondozásának fontos részét képezi és a gyógyszeres terápia hatékonyságának monitorozásában is szerepe van.

IRODALOM

- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003–1010.
- Muiesan ML, Paini A, Agabiti-Rosei C, et al. Inappropriate Left Ventricular Mass in Patients with Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2008; 52: 529–534.
- Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 560–565.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- 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 multicenter, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553.
- Páll D. A hipertónia kezelése. Ajánlások a gyakorlatban. *LAM* 2006; 16 (12): 1043–1049.
- McConnachie L, Bodor M, Kowdley K, et al. Human liver cytochrome P450 2D6 genotype, full-length messenger ribonucleic acid, and activity assessed with a novel cytochrome P450 2D6 substrate. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75 (4): 282–287.
- McConnachie LA, Bodor M, Phillips B, et al. An RT-PCR-based strategy to estimate full-length CYP2D6 mRNA copy number. *Genet Test* 2004; 8 (3): 313–318.
- Dorian P. Antiarrhythmic action of beta-blockers: potential mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005; 10 (Suppl 1): S15–22.
- Pitt B. Multiple renin-angiotensin-aldosterone-blocking agents in heart failure: how much is too much? *Curr Heart Fail Rep* 2009; 6 (2): 112–116.
- Mason RP, Giles TD, Sowers JR. Evolving mechanisms of action of beta blockers: focus on nebivolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54 (2): 123–128.
- Vergaro G, Emdin M, Iervasi A, et al. Prognostic value of plasma renin activity in heart failure. *Am J Cardiol* 2011; 108 (2): 246–251.
- Redfield MN, Jacobsen SJ, Burnett JC. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194–202.
- He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women. NHANES I epidemiological follow up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996–1002.
- Quinones MA. Assessment of diastolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47: 340–355.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. for the U.S. 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: 1349–1355.
- Fowler MB. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol in severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 6: 93 (9A): 35B–39B.
- On behalf of the SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failures (SENIORS). *European Heart Journal* 2005; 26: 215–225.
- Édes I, Gaisor Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Failure* 2005; 7: 631–639.
- Fananapazir L, Packer D, Prystowsky EN. Differential effects of changes in local myocardial refractoriness on atrial and ventricular latency. *Circulation* 1996; 94 (6): 1364–1371.
- Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236–241.
- Messerli FH. Hypertension and sudden cardiac death. *Am Journal Hypertens* 1999; 12 (12): 181S–188S.
- Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786–1793.
- James MA, Jones JV. Systolic wall stress and ventricular arrhythmias: the role of acute changes in blood pressure in the isolated working rat heart. *Clin Sci* 1990; 79: 499–504.
- Gryglewska B, Grodzicki T, Czarnecka D, et al. QT dispersion and hypertensive heart disease in the elderly. *J Hypertens* 2000; 18 (4): 461–464.
- Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot J, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *European Heart Journal* 2007; 28: 457–462.
- Singh BN, Sarma JSM. Beta blockers and calcium channel blockers as antiarrhythmic drugs. (in: Zipes DP, Jalife J eds. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. 3rd ed.) WB Saunders; Philadelphia: 1999. 903–920.
- Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH, et al. Beta-blocker therapy in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. The CAST investigators. *Am J Cardiol* 1994; 74: 674.
- Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta blocker induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1482–1489.
- Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406–412.
- Task Force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology: Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 230–268.