

# Kalp yetersizliği tedavisinde nebivolol'ün yeri

## Nebivolol in heart failure treatment

Dr. Ahmet Temizhan

Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

### ÖZET

Kardiyovasküler hastalıkların ulaşacağı son nokta kalp yetersizliğidir ve genel popülasyonda %1–2 olan prevalansı  $\geq 70$  yaş üzerindeki bireylerde %10'a ulaşmaktadır. Farmakolojik ve cihaz tedavilerine rağmen kısa ve uzun dönem mortalitesi halen yüksek seyretmektedir. Kalp yetersizliği kadınlarda ve erkeklerdeki bir çok kanser türü gibi malign seyir gösterir. Beta blokerler prognostik ve semptomatik faydaları nedeniyle birçok kılavuz tarafından kalp yetersizliği yönetiminin esas birimlerinden birisi olarak önerilmektedir. Ancak mevcut beta blokerlerin adrenerjik reseptörlere olan seçiciliği ve periferik dolaşımdaki farklı etkileri nedeniyle beta blokerlerin hastaya göre optimal seçimiyle ilgili tartışma devam etmektedir. Nebivolol üçüncü nesil, uzun etkili ve  $\beta 1$  adrenerjik reseptöre oldukça yüksek seçici bir beta blokerdir. Ayrıca  $\beta 3$  reseptör agonistik etki ile nitrik oksit aracılıklı vazodilatör özelliğe sahiptir. Kalp yetersizliği hastalarının tedavisi yaşam boyu sürer ve yönetiminde ilaçların kişiye göre optimize edilmesi esastır. Kalp yetersizliğinin yönetiminde kardiyovasküler, non-kardiyovasküler sistemler ve eşlik eden komorbid durumların varlığı ve derecesi dikkate alınmalı özellikle beta blokerlerin kişiye göre kullanılması esas olmalıdır.

**Ahtar sözcükler:** Kalp yetersizliği; beta blokerler; nebivolol.

“En hayati organımız hangisidir?” Organların birini diğerlerinden daha önemli kılar kaygısıyla biz hekimlerce cevaplanması zor bir sorudur. Tüm organların birlikte ahenk içinde çalışmasıyla hayatını sürdüren bedenimizde böyle bir öncelik sırası oluşturmak çok doğru olmasa da bize bu konuda fikir verebilecek iki önemli husus vardır. Birincisi; embriyoda gelişen ilk fonksiyonel organın kalp olmasıdır. Kalp 21–22. günlerde kanı pompalamaya başlar ve fetüs oluşumu için gerekli dolaşım sağlanmış olur. Hayat başlamıştır artık. İkincisi; tüm organlar iflas etse bile ölümün ancak kalbin durmasıyla gerçekleşmesidir. Kalp kanı pompalamayı bırakmadığı sürece görece hayat devam etmektedir. İlk organ olarak hayatı başlatan kalp en

### ABSTRACT

Heart failure represents the final point of many cardiovascular disorders and has a prevalence of around 1–2% in the general population, rising to >10% in individuals aged  $\geq 70$  years. Advances in pharmacological and intracardiac device-based therapies have reduced mortality rates in patients with HF, but both short- and long-term mortality rates remain significant. Heart failure remains as 'malignant' as some of the common cancers in both men and women. Beta-blockers have been one of the mainstays of treatment with ensuing prognostic and symptomatic benefits, and different societies have thus included them in guidelines for management of heart failure. However, controversy exists as to the optimal selection of a particular beta-blocker for management of heart failure, as the available beta-blockers differ in their selectivity for adrenergic receptors and their effects on the peripheral circulation. Nebivolol is a third-generation, long-acting and highly selective  $\beta 1$  adrenoreceptor antagonist that also exhibits nitric oxide-mediated vasodilatory effects via  $\beta 3$  receptor agonism. Patients who develop a chronic heart failure usually need lifelong treatment, and finding the optimal personalized treatment for every patient is crucial. Management of heart failure should be based on the presence and magnitude of cardiovascular, noncardiovascular systems and comorbid conditions as well as on the individual characteristics of the drugs especially beta-blockers in question.

**Keywords:** Heart failure; beta-blockers; nebivolol.

son kararı da vermektedir. En hayati organımız kalp demek yanlış olmayacaktır.

Kardiyovasküler hastalıkların hemen hepsi tedavi edilmediği takdirde kalp yetersizliği ile nihayete erecektir. Miyokardit veya peripartum kardiyomiyopati gibi bazı durumlar dışında gelişen kalp yetersizlikleri maalesef geri dönmemektedir. Kalp yetersizliğinin doğasında kötüye gidiş ve yüksek mortalite vardır; bir sene içerisinde %32'si hastaneye yatarken senelik toplam mortalite hastaneye yatışı olanlarda %17, stabil hastalarda %7'dir.<sup>[1]</sup> Beş senelik sağ kalıma baktığımızda erkeklerin %55.8'inin, kadınların ise %49.5'inin hayatta kaldığını görmekteyiz ki bu bir çok kanser türünden daha kötü bir orandır.<sup>[2]</sup> Malign



seyri, yüksek mortalite ve morbiditesi nedeniyle “kalp yetersizliği tedavisi” yerine “kalp yetersizliği yönetimi” demek daha gerçekçi tanımdır.

Beta adrenoreseptör antagonistleri (beta blokerler) oldukça heterojen bir ilaç grubudur. Bu ilaçların klinik pratikte kullanıma girmesi neredeyse 50 yılı bulmakta ve kullanım alanları ve tedavi potansiyelleri gün geçtikçe artmaktadır.

### Kalp yetersizliğinin yönetiminde beta blokerlerin yeri

Kalp yetersizliği hastalarında mortaliteyi azaltan 5 grup ilaç vardır; Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokeri, beta bloker, mineralokortikoid reseptör antagonisti ve anjiyotensin reseptör neprilisin reseptör inhibitörü. Bu sıralama kılavuzlara giriş tarihine göre yapılmıştır. Aslında tarihsel olarak kalp yetersizliğinde ilaç tedavisinin sağ kalımı uzatılabileceğine dair ilk veri 1979 senesinde bir beta bloker ile elde edilmiştir.<sup>[3]</sup> Randomize kontrollü geniş çaplı araştırmaları ACEİ'den sonra yapıldığı için beta blokerler kılavuzlara daha sonra girmiştir. Beta blokerler düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (dEF-KY) hastalarında uzun dönem kullanıldığında ACEİ ile benzer şekilde semptomatik düzelme, klinik evrede iyileşme<sup>[4-6]</sup> ve ölüm ile hastaneye yatış riskinde azalma sağlamaktadır.<sup>[7-10]</sup> Uluslararası kılavuzlar<sup>[11,12]</sup> bu kanıtlar ışığında kalp yetersizliği hastalarında kontrendikasyon olmadığı sürece beta blokerleri sınıf I düzeyinde önerirken klinik pratiğimize yansımaları gereken şu önemli vurgulamaları yapmıştır; beta blokerler;

dEF-KY tanısı konulduğu anda başlanmalıdır,

- diğer ilaç tedavileri ile semptomları gerilemiş, düzelmiş olsa bile hastalığın ilerlemesini ve ani ölüm riskini azalttığı için beklenmeden tedaviye eklenmelidir,
- öncesinde ACEİ'in yüksek dozlara çıkılmasına gerek yoktur. ACEİ hedef dozuna çıkılmadan düşük dozlarda ACEİ ve beta bloker kombinasyonunun verilmesi tek başına yüksek dozda ACEİ verilmesine göre daha iyi semptomatik düzelme ve ölüm riskinde daha fazla azalma sağlamaktadır.<sup>[13,14]</sup>
- Semptomatik düzelmenin sağlanmadığı hastalarda bile majör klinik olay riskini azalttığı için kullanmaya devam edilmelidir,

- akut dekompanseasyon ile yatırılan hastalara taburcu edilmeden önce mutlaka başlanmalıdır.<sup>[15]</sup>
- hedef dozun en az %50'sine çıkmak için çaba sarf edilmelidir.<sup>[16]</sup>

### Hangi beta bloker hangi dozda verilmelidir?

Avrupa Kardiyoloji Derneği kalp yetersizliği tedavi kılavuzu dEF-KY hastalarında dört beta blokeri önermektedir.<sup>[12]</sup>

- Bisoprolol; başlangıç dozu 1.25 mg, hedef dozu 10 mg (günde tek doz).
- Carvedilol; başlangıç dozu 6.250 mg, hedef dozu 50 mg (günlük doz ikiye bölünerek).
- Metoprolol süksinat; başlangıç dozu 12.5–25 mg, hedef dozu 200 mg (günde tek doz).
- Nebivolol; başlangıç dozu 1.25 mg, hedef dozu 10 mg (günde tek doz).

### Kalp yetersizliğinin yönetiminde nebivolol'ün yeri

Beta blokerleri etki yerlerine göre dört gruba ayırabiliriz; nonkardiyoselektif nonvazodilatör, kardiyoselektif nonvazodilatör, nonkardiyoselektif vasodilatör ve kardiyoselektif vazodilatör. Nebivolol üçüncü nesil, uzun etkili ve B1 adrenerjik reseptöre oldukça yüksek seçici bir beta blokerdir. Ayrıca B3 reseptör agonistik etki ile nitrik oksit aracılıklı vazodilatör özelliğe sahiptir.<sup>[17]</sup> Bu nedenle nebivolol kardiyoselektif vazodilatör bir beta bloker olarak tanımlanır.

İlk defa 1990 yılında yapılan küçük ölçekli bir çalışmada dEF-KY hastalarında kullanılan nebivolol'ün kalp hızını ve kan basıncını düşürerek sol ventrikül atım volümünü artırdığı gösterilmiştir.<sup>[18]</sup> Orta vadeli (4–8 ay) kullanımda plaseboya oranla sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda sağladığı %6.5 ünitelik artış<sup>[19-22]</sup> atenolol ile kıyaslandığında daha yüksek bulunurken,<sup>[23,24]</sup> kalp yetersizliği tedavisinde endikasyon alan diğer beta blokerler ile sağlanan artış ile benzer orandadır.<sup>[25,26]</sup>

SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure) nebivolol'ün Avrupa Kardiyoloji Derneği kalp yetersizliği tedavi kılavuzuna sınıf I endikasyonla girmesini sağlayan paralel grup,

**Tablo 1. SENIORS çalışmasının kalp yetersizliğinde diğer beta blokerlerle yapılan çalışmalarla kıyaslanması**

Çalışma	n	Ort. takip	Ort. yaş, yıl	Dahil edilme kriteri olarak SolVEF üst sınırı, %	Ort. SolVEF, %	SolVEF >%35 olan hasta yüzdesi	Plasebo yıllık mortalite, %	KV mortalitede azalma, %
CIBIS-II (bisoprolol)	2647	1.3 yıl	61	35	28	0	13.2	29
MERIT-HF (metoprolol)	3991	0.9 yıl	64	40	27	6	11.0	38
COPERNICUS (carvedilol)	1289	0.9 yıl	63	25	20	0	19.7	35
SENIORS (nebivolol)	2128	1.75 yıl	76	Yok	34	36	10.4	16

SolVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; KV: Kardiyovasküler.

randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, uluslararası çalışmasıdır.<sup>[10]</sup> Konjestif kalp yetersizliği tanısı ile son 12 ay içerisinde hastaneye yatmış veya son altı ay içerisinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $\leq$ %35 ölçülmüş olan hastalar (n=2128) çalışmaya dahil edildi. Optimal standart tedaviye ilave olarak nebivolol 1.25 mg günde tek doz başlandı ve 1–2 hafta arayla doz artırılarak hedef doz olan 10 mg'a çıktı. Birincil sonlanım tüm nedenlere bağlı mortalite veya kardiyovasküler nedenli hastane başvuru karması idi (ilk olaya kadar geçen zaman). İkincil sonlanımlar tüm nedenlere bağlı mortalite, tüm nedenlere bağlı mortalite veya tüm nedenlere bağlı hastaneye başvuru karması, tüm nedenlere bağlı hastaneye başvuru, kardiyovasküler nedenli hastaneye başvuru, kardiyovasküler mortalite ve kardiyovasküler mortalite veya kardiyovasküler nedenli hastane başvuru karması, NYHA fonksiyonel kapasite ve altıncı aydaki 6 dakika yürüme testi idi.

Yirmi bir aylık takip neticesinde birincil sonlanım (tüm nedenlere bağlı mortalite veya kardiyovasküler nedenli hastaneye başvuru) nebivolol grubunda %31.1 plasebo grubunda %35.3 (Riziko oranı 0.86, %95 GA 0.74–0.99; p=0.039), mutlak risk azalması %4.2 olarak saptandı. Nebivolol ile sağlanan fayda tedavinin altıncı ayı gibi erken dönemde gözükmeye başladı. Yirmi dört hastaya 21 ay süresince nebivolol verildiğinde 1 hastada tüm nedenlere bağlı mortalite veya kardiyovasküler nedenli hastaneye başvuru engellenmiş oldu (NNT=24). Cinsiyete, yaşa, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna ( $\leq$ %35 ve  $>$ %35), diyabete ve geçirilmiş miyokart enfarktüsüne göre sonuçlar değişmedi.

### SENIORS çalışması bilime ne katmıştır?

Diğer beta blokerler ile yapılan morbidite ve mortalite çalışmalarına sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

$>$ %40 olan hastalar dahil edilmemiştir ve hastaların yaş ortalaması 63'tür.<sup>[27]</sup> Bu katılım gerçek hayattaki hasta popülasyonunu yeterince temsil etmemektedir. Toplumdaki kalp yetersizliği hastalarının demografik verilerine baktığımızda korunmuş EF kalp yetersizliği prevalansının %22–%73<sup>[28–30]</sup> ve yeni gelişen kalp yetersizliği olgularında yaş ortalamasının 76 olduğunu görmekteyiz.<sup>[31]</sup> Araştırmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamasının 76 ve yaklaşık 1/3'ünde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (SolVEF)  $>$ %35 olması (SolVEF  $>$ %40 oranı  $>$ %20) nedeniyle SENIORS toplumdaki kalp yetersizliği hastalarını daha iyi temsil eden bir çalışmadır (Tablo 1). SENIORS düşük ejeksiyon fraksiyonundan korunmuş ejeksiyon fraksiyonuna kadar değişen bir yelpazede yaşlı kalp yetersizliği hastalarında kardiyoselektif vazodilatör bir beta bloker olan nebivolol'un faydalı olduğunu kanıtlamıştır. Bu sayede yaşlı kalp yetersizliği hastalarında daha düşük oranda kullanılan beta bloker tedavisine<sup>[32,33]</sup> ilişkin çekinceleri de azaltmıştır.

### Komorbiditelerin önemi

Yaşlanma gibi kalp yetersizliği yönetimini etkileyen bir diğer önemli husus komorbiditelerdir. Kardiyovasküler (atriyal fibrilasyon, arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, pulmoner hipertansiyon) ve non-kardiyovasküler (diyabet, kronik böbrek hastalığı, anemi, demir eksikliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve obezite) komorbiditeler kalp yetersizliğine sıklıkla eşlik eder. Kronik kalp yetersizliği hastalarının sadece %3 gibi düşük bir kısmında komorbidite olmamaktadır ki mortalite ve morbidite yönünden karşılaştırdığımız kanser hastalarında bile bu oran %30'dur.<sup>[2,34]</sup> Dolayısıyla kalp yetersizliği hastalarımızı yönetirken komorbiditeleri özellikle araştırmamız ve vereceğimiz ilaç tedavilerinin komorbiditelere olan etkisine dikkat etmemiz gerekmektedir.

### Koroner arter hastalığı

Beta blokerler akut miyokart enfarktüsü sonrası gelişen dEF-KY ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında önemli faydaları olan ajanlardır. Her iki durumda da tedavi kılavuzlarınca sınıf I endikasyon ile önerilmektedir.<sup>[12]</sup> Araştırma popülasyonunun %68'i koroner arter hastalığı ve %43'ü miyokart enfarktüsü öyküsü olan hastalardan oluşan SENIORS çalışmasının alt analizinde<sup>[35]</sup> plasebo grubunda kardiyak iskemik olaylar %15.9, nebivolol verilen hastalarda %10.7 oranında gelişmiştir (%32 risk azalması, p=0.008). Bu bulgu nebivolol'un kalp yetersizliği hastalarındaki antiiskemik etkisini doğrulamıştır.

### Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) eşlik ettiği kalp yetersizliği hastalarına ve diğer kardiyovasküler hastalıklara kontrendike olmasa da beta blokerler gerektiği kadar verilmemektedir.<sup>[36]</sup> Bu atleti gidermek adına Avrupa Kardiyoloji Derneği ve GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease) kuruluşu KOAH hastalarında beta bloker kullanımının mutlak kontrendikasyon olmadığını vurgulayarak, kardiyovasküler nedenlerle beta bloker endikasyonu verildiğinde beta-1 selektif blokerlerin (bisoprolol, metoprolol ve nebivolol) verilmesi gerektiğini ve nonselektif beta blokerlerden kaçınılmasını önermiştir.<sup>[12,37]</sup>

Bisoprolol, carvedilol ve nebivolol verilen kalp yetersizliği hastalarında kardiyopulmoner parametrelerin karşılaştırıldığı CARNEBI (Multiparametric comparison of CARvedilol, vs NEbivolol, vs BIsoprolol in moderate heart failure) çalışmasında, nebivolol ve bisoprolol grubunda akciğer difüzyonunda (alveoler kapiller pO<sub>2</sub> gradienti üzerinden) ve egzersiz performansında carvedilol'e nazaran belirgin artış saptanması bu öneriyi desteklemektedir.<sup>[38]</sup>

### Diabetes Mellitus

Bazı beta blokerlerin metabolik parametreler üzerindeki olumsuz etkileri ve diyabet gelişme riskini artırması kardiyovasküler hastalığı olan diyabetiklerde beta blokerlerin kullanımında çekince doğurmuştur. Beta blokerlere atfedilen metabolik değişiklikler plazma glukoz ve HbA1c düzeyinin yükselmesi, insülin duyarlılığının azalması ve trigliserid düzeylerinde artıştır. Bu metabolik etkileri esas olarak β2 ve β3 reseptör blokajı ile ilişkilidir.<sup>[39,40]</sup> Non-selektif ajanlar metabolik parametreleri bozabilirken bu ihtimal β1 selektif ajanlarda

(bisoprolol, metoprolol) daha azdır ancak vazodilatör beta blokerlerde, β2 sempatomimetik aktiviteye sahip (nebivolol) ve alfa blokaj özelliği olan (carvedilol), görülmez.<sup>[41-43]</sup> Kalp yetersizliği olan diyabetik hastalarda beta blokerler tercihan vazodilatör özellikli carvedilol ve nebivolol diyabetik olmayanlarda olduğu gibi sınıf I endikasyon ile önerilmektedir.<sup>[12]</sup>

Kronik kalp yetersizliği bir hastalık değil sempatik sistem, akciğer, böbrek, kas ve pulmoner dolaşım gibi vücudun birçok organını etkileyen bir sendromdur. Kalp yetersizliğine sadece kardiyovasküler bulgular ve ölçütler açısından bakarsak tedavisini doğru yönetmeyiz. Malign seyri bu hastaların yönetiminde yakın takibi ve kanıtı olan ilaçların hastaya göre kullanılmasını elzem kılmaktadır. Bu sendromla olan mücadelemizde elimizdeki önemli silahlardan birisi beta blokerlerdir. ACEİ için geçerli olan grup etkisi beta blokerlerde yoktur ve kanıtı olan dört beta blokeri eşlik eden komorbiditeleri ve kardiyovasküler sistem dışındaki etkilerini de göz önün alarak hastaya göre tercih etmeliyiz.

### Kaynaklar

1. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808-17. [\[CrossRef\]](#)
2. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1095-104. [\[CrossRef\]](#)
3. Swedberg K, Hjalmarsen A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979;30:1374-6. [\[CrossRef\]](#)
4. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1678-87.
5. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994;90:1765-73. [\[CrossRef\]](#)
6. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996;94:2800-6. [\[CrossRef\]](#)
7. 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. [\[CrossRef\]](#)
8. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13. [\[CrossRef\]](#)
9. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8. [\[CrossRef\]](#)
10. 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.

11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:147–239. [\[CrossRef\]](#)
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200. [\[CrossRef\]](#)
13. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999 7;100:2312–8. [\[CrossRef\]](#)
14. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. The NETWORK Investigators. *Eur Heart J* 1998;19:481–9. [\[CrossRef\]](#)
15. Böhm M, Link A, Cai D, Nieminen MS, Filippatos GS, Salem R, et al. Beneficial association of  $\beta$ -blocker therapy on recovery from severe acute heart failure treatment: data from the Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support trial. *Crit Care Med* 2011;39:940–4. [\[CrossRef\]](#)
16. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017;38:1883–90. [\[CrossRef\]](#)
17. Münzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1491–9. [\[CrossRef\]](#)
18. Brune S, Schmidt T, Tebbe U, Kreuzer H. Hemodynamic effects of nebivolol at rest and on exertion in patients with heart failure. *Angiology* 1990;41:696–701. [\[CrossRef\]](#)
19. Edes I, Gasior 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 Fail* 2005;7:631–9. [\[CrossRef\]](#)
20. Goldstein M, Vincent JL, De Smet JM, Barvais L, Van Nueten L, Scheijgrond H, et al. Administration of nebivolol after coronary artery bypass in patients with altered left ventricular function. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:253–8. [\[CrossRef\]](#)
21. Wisenbaugh T, Katz I, Davis J, Essor R, Skoularigis J, Middlemost S, et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1094–100. [\[CrossRef\]](#)
22. Uhlir O, Dvorak I, Gregor P, Malek I, Spinarova L, Vojacek J, et al. Nebivolol in the treatment of cardiac failure: a double-blind controlled clinical trial. *J Card Fail* 1997;3:271–6. [\[CrossRef\]](#)
23. Stoleru L, Wijns W, van Eyll C, Bouvy T, Van Nueten L, Pouleur H. Effects of D-nebivolol and L-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: comparison with D-L-nebivolol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:183–90. [\[CrossRef\]](#)
24. Rousseau MF, Chapelle F, Van Eyll C, Stoleru L, Hager D, Van Nueten L, et al. Medium-term effects of beta-blockade on left ventricular mechanics: a double-blind, placebo-controlled comparison of nebivolol and atenolol in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 1996;2:15–23. [\[CrossRef\]](#)
25. Marinone MG, Al-Nasser F, Francis D, Piepoli MF. Beta-blocking in heart failure patients. Balancing the evidence. *Int J Cardiol* 2001;79:5–12. [\[CrossRef\]](#)
26. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, Chittams J, Konstam MA, Udelson JE. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2001;141:899–907. [\[CrossRef\]](#)
27. Shibata MC, Flather MD, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:351–7. [\[CrossRef\]](#)
28. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242–52. [\[CrossRef\]](#)
29. Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, Rozbowski P, Miani D, Fresco C, et al. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:253–61.
30. Magaña-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, Al-Shamiri M, Adgar D, Sosner P, et al. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREServed Systolic Function: an epidemiological regional study). *Am J Cardiol* 2011;108:1289–96. [\[CrossRef\]](#)
31. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Metcalfe C, Thompson SG, Coats AJ, et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. *Eur Heart J* 2002;23:877–85. [\[CrossRef\]](#)
32. Maggioni AP, Sinagra G, Opasich C, Geraci E, Gorini M, Gronda E, et al. Treatment of chronic heart failure with beta adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience. *Heart* 2003;89:299–305. [\[CrossRef\]](#)
33. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, Acquarone N, Ambrosio GB, Annicchiarico M, et al. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds--the TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 2003;146:E12.
34. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, et al. Reframing the association and significance of comorbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:744–58. [\[CrossRef\]](#)
35. Ambrosio G, Flather MD, Böhm M, Cohen-Solal A, Murrone A, Mascagni F, et al.  $\beta$ -blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart* 2011;97:209–14.
36. Lipworth B, Skinner D, Devereux G, Thomas V, Ling Zhi Jie J, Martin J, et al. Underuse of  $\beta$ -blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart* 2016;102:1909–14. [\[CrossRef\]](#)
37. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347–65. [\[CrossRef\]](#)
38. Contini M, Apostolo A, Cattadori G, Paolillo S, Iorio A, Bertella E, et al. Multiparametric comparison of CARvedilol, vs. NEBivolol, vs. BISoprolol in moderate heart failure: the CARNEBI trial. *Int J Cardiol* 2013;168:2134–40. [\[CrossRef\]](#)
39. Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol* 2007;120:10–27. [\[CrossRef\]](#)
40. Hirst JA, Farmer AJ, Feakins BG, Aronson JK, Stevens RJ. Quantifying the effects of diuretics and  $\beta$ -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus - a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:733–43. [\[CrossRef\]](#)
41. Ladage D, Reidenbach C, Rieckeheer E, Graf C, Schwinger RH, Brixius K. Nebivolol lowers blood pressure and increases weight loss in patients with hypertension and diabetes in regard to age. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;56:275–81. [\[CrossRef\]](#)
42. Seguchi H, Nakamura H, Aosaki N, Homma Y, Mikami Y, Takahashi S. Effects of carvedilol on serum lipids in hypertensive and normotensive subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:S139–42. [\[CrossRef\]](#)
43. Wang B, Song WH, Liu GZ; Multi-center Cooperation Group of Bisoprolol. The effect long-term administration of a selective beta1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2005;44:503–5.