

A carvedilolterápia jelentősége a kardiovaszkuláris betegségek kezelésében

Ábrahám György, Gajdán Nikolett

Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika, Szeged

Levelezési cím:

Prof. dr. Ábrahám György SZTE Belgyógyászati Klinika, 6720 Szeged, Szókefalvi-Nagy Béla u. 4/B

E-mail: abraham.gyorgy@med.u-szeged.hu

A kardiovaszkuláris betegségek továbbra is a vezető halálokok közé tartoznak, annak ellenére, hogy a fő kockázati tényezők már jól ismertek és egyre hatékonyabb gyógyszerek állnak rendelkezésre befolyásolásukra. Ezek közül az egyik meghatározó tényező a magasvérnyomás-betegség. A hipertenziós betegek csak mintegy 42%-a diagnosztizált, de sajnos a célvérnyomás elérése még ennél is sokkal gyengébb. A leggyakoribb szövődményei közé tartozó szíve-légtelenség, iszkémiás szívbetegség, pitvarfibrilláció, stroke, perifériás érbetegség és krónikus veseelégtelenség kialakulása is jelzi, hogy kulcsfontosságú a hatékony vérnyomáscsökkentés. Az antihipertenzív terápia egyik meghatározó gyógyszer osztályát a béta-blokkolók képezik, amelyek széles további indikációs körük révén a hipertenzió minden fokozatában, szinte bármely társbetegség és szövődmény esetén adhatóak. Szerzők közleményükben a béta-blokkolók egyik speciális tulajdonságokkal rendelkező képviselőjére, az alfa-blokkoló hatással is rendelkező carvedilolra fókuszálnak, igyekezve áttekintést nyújtani alkalmazásának indikációiról az aktuális guideline-ok és a nagyobb klinikai vizsgálatok segítségével, bemutatva azokat a kórállapotokat, amelyekben a legnagyobb plusz terápiás nyereség várható alkalmazásával.

Kulcsszavak: béta-blokkoló, carvedilol, hipertenzió, kardiovaszkuláris betegségek

The Importance of Carvedilol Therapy in the Treatment of Cardiovascular Diseases

Cardiovascular diseases are still among the leading causes of death, despite the fact that the main risk factors are already well known and more and more effective drugs are available to influence them. Among these, high blood pressure is one of the determining factors. Only about 42% of hypertensive patients are diagnosed, but unfortunately reaching the target blood pressure is even worse than that. The development of heart failure, ischemic heart disease, atrial fibrillation, stroke, peripheral vascular disease and chronic kidney failure, among its most common complications, also indicates that effective blood pressure reduction is key factor. Beta-blockers are one of the defining drug classes of antihypertensive therapy, which, thanks to their wide range of additional indications, can be given in all degrees of hypertension, in the case of almost any co-morbidity and complication. In this communication, the authors focus on one representative of beta-blockers with special properties, carvedilol, which also has an alpha-blocking effect, trying to provide an overview of the indications for its use with the help of current guidelines and larger clinical trials, presenting the conditions in which the greatest additional therapeutic benefit can expect.

Keywords: beta-blocker, carvedilol, hypertension, cardiovascular diseases

Kardiovaszkuláris betegségek és a hipertenzió jelentősége

A kardiovaszkuláris (CV) betegségek a befolyásolható rizikófaktorok hatékonyabb kontrollja és a korszerű terápiás lehetőségek bővülése ellenére, továbbra is ve-

zető halálökként szerepelnek. A WHO becslése szerint 2019-ben 17,9 millió ember halt meg CV-betegségekben, ennek 85%-át a szívinfarktus és a stroke adta. A CV-betegségek legfontosabb rizikófaktorai közé soroljuk a hipertenziót (HT), a dohányzást, a diabetes mellitust (DM) és a lipideltéréseket. Elmondható, hogy a HT

esetében a legszorosabb az ok-okozati összefüggés és ennek a legnagyobb a prevalenciája is. A WHO adatai szerint mintegy 1,28 milliárdra tehető a HT-vel élők száma. A magasvérnyomás-betegek csak körülbelül 42%-a diagnosztizált és kezelt, de sajnos a célértékek elérése még ennél is sokkal gyengébb (1). Széles körű felmérések szerint, a rendelkezésre álló nagyszámú és többes támadáspontú antihipertenzív gyógyszerek ellenére sem – vagy csak kis mértékben csökkent – az érintett populáció globális átlagvérnyomása (2). Ezzel szemben, főként az alacsony és közepes nemzeti össztermékű országokban, a HT-prevalencia növekedése is megfigyelhető (3). A HT leggyakoribb szövődményei közé tartozó szívelégtelenség, iszkémiás szívbetegség, pitvarfibrilláció, stroke, perifériás érbetegség és krónikus veseelégtelenség kialakulása is jelzi, hogy kulcsfontosságú a HT elleni eredményes és hatékony küzdelem.

Az antihipertenzív terápia egyik meghatározó gyógyszer osztályát a béta-blokkolók képezik, amelyek széles további indikációs körük révén a HT minden fokozatában, szinte bármely társbetegség és szövődmény esetén adhatóak. Szerzők közleményükben a béta-blokkolók egyik speciális tulajdonságokkal rendelkező képviselőjére, a carvedilolra fókuszálnak, igyekezve áttekintést nyújtani alkalmazásának indikációiról az aktuális guideline-ok és a nagyobb klinikai vizsgálatok segítségével, bemutatva azokat a kórállapotokat, amelyekben a legnagyobb plusz terápiás nyereség várható alkalmazásával.

Béta-blokkolók és a carvedilol rövid történeti áttekintése

Az első béta-blokkolót, a propranololt; az 1960-as évek közepén *Sir James Whyte Black* skót farmakológus – aki később Nobel-díjat is kapott részben ezért a vegyületért – vezetésével fejlesztette ki kutatócsoportja. *Dr. Black* indíttatása személyes volt, édesapja szívinfarktus okozta hirtelen halála inspirálta; célja az adrenalin szívre kifejtett hatásának gátlása volt, tompítva ezzel az iszkémiás szívbetegségben kialakuló mellkasi fájdalmat, amelyet főként az oxigénhiány okozott (4). A béta-blokkolókat ma már sikeresen alkalmazzuk többek között az iszkémiás szívbetegség, meghatározott szívritmuszavarok kezelése mellett hipertóniában, szívelégtelenségben is (5). E szerek is évtizedes fejlesztés eredményeként jutottak el mai fejlettségi szintjükre. Így a harmadik generációs béta-blokkolók korábbi társaikhoz képest számos kedvező tulajdonsággal rendelkeznek; az ebbe a csoportba tartozó carvedilolt 1978-ban szabadalmaztatták, majd 1995-ben engedélyezték orvosi terápiás alkalmazását az Egyesült Államokban (6). Klinikai jelentőségét mutatja az is, hogy szerepel a WHO esszenciális gyógyszereket tartalmazó listájában is (7).

A carvedilol szerkezete, hatásmechanizmusa, metabolizmusa

A carvedilol kémiaileg egy szintetikus, intrinszik szimpatomimetikus aktivitással nem rendelkező, metoxifenoxi-2-propanol származék (8). Nem szelektív béta-blokkolóként, β_1 - és β_2 -, valamint – egyedi sajátosságként – α_1 -receptor-gátló hatással is rendelkezik. A β_2 -receptoron kifejtett gátló hatás mértéke megegyezik a β_1 -ével. Az α_1 -receptorok kompetitív antagonistája, ugyanakkor ez egytizede a béta-receptorokon kifejtett gátlásnak. Az α_2 -receptorokhoz csak kismértékben kötődik. Kimutatták, hogy magas koncentrációban ($>1 \mu\text{Mol}$) kalciumcsatorna-antagonista hatása is van, habár ezt klinikailag nem tartják szignifikánsnak (9). Per os bevitelét követően 1-2 óra múlva éri el a maximum plazmakoncentrációt, az abszolút biohasznosulása hozzávetőlegesen 23%. Bevétele étkezés közben javasolt, mivel az étel lassítja abszorpcióját, ezzel meghosszabbítja a plazma csúcskoncentráció elérésének idejét, ugyanakkor a felszívódásban mennyiségbeli változást nem idéz elő. Lipofil tulajdonsággal rendelkezik, az extravaszkuláris térben oszlik el; a plazmában 95%-ban fehérjéhez kötődik. Minthogy a májon keresztül metabolizálódik, dózismódosítás sem vesebetegekben, sem pedig az idősebb populációban nem szükséges (10). Számos kutatás bizonyította a carvedilol pleiotrop hatásait is. Az E-vitaminnál tízszer erősebb antioxidáns hatással rendelkezik – metabolitjaiban ez a hatás akár 30-80-szor is erősebb –, amelyet a karbazol-résznek köszönhet (11). Állatkísérletes modellen *Wu és munkatársai* a carvedilol vaszkuláris sérülést követő neointima-hyperplasia és az ateroszklerózis progressziójában kulcsfontosságú MMP-2 (mátrix metalloproteináz) és MMP-9-gátló hatását is bizonyították (12). *Yasunari és munkatársai* HT miatt kezelt betegeken a carvedilolt és a propranololt vetették össze az oxidatív stresszre és a C-reaktív proteinre (CRP) gyakorolt hatás vonatkozásában. Eredményeik alapján a carvedilol 6 havi kezelést követően szignifikánsan csökkentette a polimorfonukleáris és a mononukleáris sejtekben az oxidatív stresszt, valamint a CRP-szintet is, ezzel igazolva antiinflammatorikus hatását (13). A carvedilol további egyedülálló sajátossága, hogy elsődlegesen a muszkarin M_2 -es receptoraira hatva javítja a szimpatikus-paraszimpatikus egyensúlyt. Az M_2 -receptor (ún. „kardiális típusú”): elsősorban a paraszimpatikus szívhatásokért (bradycardia, a szívpitvar kontraktilitás csökkenése) felelős, preszinaptikusan is előfordul, ahol gátló hatású. Az M_4 -receptorral együtt általában az adenilát-cikláz enzimet gátolják, a pertussis toxinszenzitív G-fehérjén keresztül, amely elsődlegesen gátló jellegű hatásokat közvetít, leggyakrabban K^+ -csatorna nyitása által okozott membrán-hiperpolarizáció révén: a sejtszintű hatás ez esetben neuronális kisülés és a neurotransmitter-felszabadulás gátlása, a szívfrekvencia csökkenése lesz. Így tulajdonképpen megvalósul a car-

vedilolmolekulán belül a 3-as „fix kombináció”. Ez az egyedi sajátossága is magyarázza, hogy a carvedilol megfelel az ideális antihipertenzívummal szemben támasztott követelményeknek, azaz egyaránt csökkenti a szimpatikus aktivitást, így a perifériás rezisztenciát, a szívfrekvenciát, a reninszintet, ugyanakkor nem hat a perctérfogatra és nem okoz perifériás vazokonstriktiót. Alváskor megőrzi a melanotoninszintet, így nem jellemző a más béta-blokkolók alkalmazásakor esetenként jelentkező „mozgalmas” álmok.

Carvedilol alkalmazása magasvérnyomás-betegségben

Megbízható béta-blokkoló hatása mellett az alfa-receptor-gátlásból származó vazodilatátor aktivitása különösen alkalmassá teszi a HT kezelésére. Alkalmazhatjuk monoterápiában vagy kombinációs kezelés részeként is. Az ESC/ESH artériás HT-guideline-ja öt hatástani csoportot nevez meg a HT kezelésére: angiotenzin-konvertáló-enzimgátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók, béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók és diuretikumok. Az utóbbi időben egyre inkább javasolják a vazodilatátor hatású béta-blokkolók, így a carvedilol alkalmazását; rendelkezésre áll a nebivolol is. Régebben ismert szer a labetalol és a celiprolol, amelyek hazánkban nincsenek forgalomban (14). A 2018-as Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelv a béta-blokkolók közül a vazodilatátor típusú szereket részesíti előnyben, a szelektív bisoprolol és metoprolol mellett (15). A második generációs béta-blokkolók csökkentik a cardiac output-ot, emelik a perifériás rezisztenciát, emellett fokozzák az inzulinrezisztenciát, így a szövetekbe történő csökkent glükóztranszport révén rontják a lipidprofil is (16). *Jacob és munkatársai* 72 carvedilollal és metoprolollal HT miatt kezelt betegben az inzulinszenzitivitás 14%-os növekedését figyelték meg carvedilol mellett, míg metoprololkezeléssel ennek a csökkenése volt jellemző (17). Hasonlóan a carvedilol kedvező hatásáról számoltak be *Giugliano és munkatársai*, akik 45 HT-val és 2-es típusú DM-mel diagnosztizált betegben atenolollal végezték az összehasonlítást. 24 hét után a carvedilol ágon az éhomi vércukorérték és a HbA_{1c} csökkent, és az inzulinszenzitivitás itt is fokozódott. Emellett beszámoltak a trigliceridszint csökkenéséről, a HDL-Chol emelkedéséről és csökkenő lipidperoxidációról is (18). A COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) vizsgálatban az újonnan kialakult DM kockázata 22%-kal volt alacsonyabb a harmadik generációs carvedilol mellett, mint a második generációs metoprolollal kezeltékben (19). A GEMINI (The Glycemic Effects in Diabetics Mellitus: Carvedilol–Metoprolol Comparison in Hypertensives) vizsgálatban is metoprololt vetettek össze carvedilollal 1235 HT-val és DM-mel kezelt beteg bevonásával. Ebben az esetben is igazolták, hogy a carvedilol csökkenti az inzulinrezisztenciát, így jóté-

kony hatással van a glikémiás kontrollra (a HOMA-IR érték 9%-kal csökkent) és az első és második generációs béta-blokkolókra jellemző perifériás vazokonstriktió helyett, α_1 -blokkoló hatása révén vazodilatáció jön létre az arteriolákban (20, 21). *Ozyildiz és munkatársai* 80 fő bevonásával készült prospektív, randomizált, nyílt vizsgálatukban a carvedilol és a nebivolol vonatkozásában is kedvező hatásokról számoltak be. A szérumglükóz ($p < 0,001$), inzulin ($p < 0,01$), HOMA-IR ($p < 0,01$), HDL-Chol ($p < 0,001$), LDL-Chol ($p < 0,001$), összkoleszterin ($p < 0,001$) és apolipoprotein-B ($p < 0,05$) szintek mind a két hatóanyaggal hasonlóan csökkentek, továbbá a vérnyomás és pulzus csökkentésében sem találtak különbséget (16). A carvedilol a balkamra-remodelláció tekintetében is előnyösnek bizonyult. A remodelláció a szívizom, az interstitium és az erek strukturális és funkcionális változását jelenti. A szív átalakulása HT esetén a hemodinamikai túlterhelés, iszkémia, a neurohumorális változások és a gyulladásos citokinek aktiválódása miatt következik be (22). 98 hipertenzív szívbeteg átlag 6 éves utánkövetése során a napi 50 mg carvedilol dózis alkalmazása mellett a vérnyomás $\Delta 10/10$ Hgmm-t, míg a pulzus $\Delta 10/\text{min}$ -t csökkent. Az utánkövetés során a bal kamrai ejekciós frakció javult (36%–47%), a végdiasztolés és végszisztolés átmérők csökkentek (62 vs. 56 mm; 53 vs. 42 mm, minden p -érték $< 0,01$). A bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) a vizsgált alanyok 69%-ában emelkedett. Megállapították, hogy azokban a páciensekben, ahol viszont a LVEF nem növekedett, hatszor magasabb volt a mortalitás (relatív rizikó; 5,7, 95% megbízhatósági intervallum: 1,3–25, $p = 0,022$) (23). Ismert, hogy a HT indukált nefroszklerózis előrehaladtával a vese véráramlása és a glomeruláris filtrációs ráta csökken, valamint a filtrációs frakció már jóval a plazmakreatinin emelkedése előtt elkezd növekedni. A vazodilatátor tulajdonságokkal nem rendelkező béta-blokkolók tovább csökkentik a vese véráramlását és emelik a filtrációs frakciót. Habár a rövid ideig tartó béta-blokkoló kezelés során a microalbuminuria (MAU) csökkenését írták le, hosszú távon a béta-blokkolók nem csökkentették MAU-t az ACE-gátlókkal és a nondihidropiridin típusú CCB-ekkel összevetve, hiába az azonos mértékű antihipertenzív hatás (24). Ezzel szemben a carvedilol esetén számos vizsgálat igazolt emelkedett vesevéráramlást és a MAU csökkenését (25, 26, 27). A már említett GEMINI-vizsgálatban is a MAU a carvedilolágon kevésbé progrediált a másik ághoz képest (6,4% vs. 10,3%) (20).

Krónikus szívelégtelenség és carvedilol

A béta-blokkolók a szívelégtelenség terápiájának alapját képezik, egyaránt csökkentik a morbiditást és a mortalitást (28). A 2021-es ESC Szívelégtelenség guideline alapján HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction) terápiájának egyik alappillére a béta-blokkoló

alkalmazása. Megegyezés alapján amint a HFrEF diagnózisát felállították, javasolt az ACE-gátló és a béta-blokkoló együttes alkalmazása (29). Speciális betegcsoportot képeznek a daganatos betegség miatt kemoterápiával kezelték, akiknél a balkamra-diszfunkció kialakulása (10%, vagy annál nagyobb LVEF-csökkenés, vagy 50% alatti érték) esetén a kemoterápia újragondolásával gyógyszeres kezelésként az ACE-gátló mellé béta-blokkolóként kifejezetten carvedilolt ajánlja (30, 31). Egy, 1094 beteg bevonásával készült amerikai vizsgálat szívelégtelenség-terápia mellett bizonyította a carvedilol mortalitási kockázatot csökkentő hatását placeboval szemben (65%-95% megbízhatósági intervallum, 39 a 80%-hoz; $p < 0,001$), továbbá csökkenést észleltek a CV hospitalizációban (19,6% vs. 14,1%, $p = 0,036$) és a kombinált hospitalizáció vagy mortalitás kockázatában (24,6% vs., 15,8%, $p < 0,001$) (32). Súlyos szívelégtelenséget vizsgálva ($n = 2289$, EF $\leq 25\%$) egy placebokontrollált kutatásban a carvedilol ismét csökkentette a halálozás kockázatát (33). A COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) vizsgálatban 3029 krónikus szívelégtelen (NYHA II-IV) beteg bevonásával a metoprolol (2×50 mg naponta) és a carvedilol (2×25 mg naponta) 58 hónap alatt a klinikai kimenetelre gyakorolt hatását vetették össze. Eredményeik alapján a bármely okból bekövetkező halálozás carvedilol mellett 34% volt, míg 40% a metoprolollal kezeltékben (hazard ratio 0,83 [95% CI: 0,74–0,93], $p = 0,0017$), arra következtettek, hogy a carvedilol meghosszabbítja a túlélést a metoprolollal összevetve (34). A CARMEN (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF Evaluation) vizsgálat 572 alany bevonásával bizonyította, hogy az ACE-gátlók carvedilollal kombinálva korai alkalmazásban visszafordítják a bal kamrai remodellációt enyhe és közepesen súlyos szívelégtelenségben (35).

Koszorúér-betegség és carvedilol

A 2019-es ESC krónikus koronáriszindróma guideline-ja anti-iszkémiás gyógyszerként a béta-blokkolókat vagy a CCB-eket jelöli meg elsőként választandó szernek (36). Friss miokardiális infarktust követő csökkent ejekciós frakciójú krónikus szívelégtelenség esetén a béta-blokkolók szignifikánsan csökkentették a mortalitást és/vagy a CV-eseményeket (37, 38, 39, 40, 41, 42, 43). A non-ST-elevációval járó ACS-ben is ajánlott a korai béta-blokkoló kezelés iszkémiás tünetekben, ha nincs kontraindikáció. A guideline szerint javasolt a béta-blokkolók adása szisztolés balkamra-diszfunkció esetén vagy 40% alatti ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben, valamint megfontolandó a hosszú távú kezelés korábbi miokardiális infarktust követően is (44). Szívinfarktus utáni terápiában a carvedilol szempontjából a CAPRICORN-vizsgálat volt meghatározó. 1959 MI-t elszenvedett, $\leq 40\%$ EF-fel élő beteget vontak be. A carvedilol hatását placeboval vetették össze a bár-

mely okból bekövetkező halálozás, valamint a CV okból történő hospitalizáció szempontjából. Szignifikáns csökkenést észleltek a carvedilollal kezelt csoportban a bármely okból bekövetkező halálozásban (116 [12%] vs. 151 [15%]; hazard ratio [HR] 0,77; 95% megbízhatósági intervallum [CI] 0,60–0,98; $p = 0,03$), a CV-mortalitásban 104 [11%] vs. 139 [14%]; HR=0,75; 95% CI: 0,58–0,96; $p = 0,024$) és MI-ban (34 [3%] vs. 57 [6%]; HR=0,59; 95% CI: 0,39–0,90; $p = 0,014$) (45).

Következtetések

A CV-betegségek továbbra is szignifikáns népegészségügyi, társadalmi és gazdasági terhet jelentenek. Jónéhány rizikófaktoruk, közöttük a HT is befolyásolható, hatékonyan kezelhető. Ezzel szemben a betegek többségében nem diagnosztizált vagy nem kezeltlen körképnek tudhatjuk. A magas CV-morbiditás és mortalitás indokolja az újabb, hatékonyabb, kedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkező szerek alkalmazását, ezzel is javítva a beteg compliance-t. Az előzőekben ilyen szerként a carvedilol, egy jól bevált, megbízható készítmény alkalmazási lehetőségeit és előnyös tulajdonságait mutattuk be. A carvedilol az effektív béta-blokkolás mellett, alfa-blokkoló hatása révén vazodilatátor, így hatékony vérnyomáscsökkentő, továbbá pleiotrop tulajdonságokkal felvértezve részt vesz a kardio- és nephroprotekciónban, antioxidáns, antiproliferatív, plakstabilizáló, anti-inflammatorikus, antiapoptotikus hatással rendelkezik, és gátolja a kardiális remodellációt is. Indikációs körét képezi az esszenciális HT, a krónikus, stabil angina pectoris, az akut miokardiális infarktust követő bal kamra-diszfunkció-kezelés, valamint a krónikus szívelégtelenség (NYHA II-IV. stádium) is. A carvedilol egyedi tulajdonságai, klinikai hatékonysága, jó toleranciája révén reális alternatívát kínál a napi terápiás gyakorlatban CV-betegeink eredményes kezelésére.

Nyilatkozat

A kézirat az Egis Gyógyszergyár szakmai és anyagi támogatásával készült. A közleményben szereplő adatok és információk a szerző nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

1. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC): Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389: 37–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
3. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation* 2016; 134(6): 441–450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>
4. Lyall J, James Black. Nobel Prize winning pharmacologist who invented β blockers. *Br Med J* 2010; 340: c1817.
5. Baker JG, Hill SJ, Summers RJ. Evolution of β -blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signaling. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32(4): 227–234. <https://doi.org/j.tips.2011.02.010>

6. Carvedilol Monograph for Professionals. Drugs.com. AHFS. Retrieved 24 December 2018) (Fischer J, Ganellin CR (2006). Analogue-based Drug Discovery. John Wiley & Sons; p. 463. ISBN9783527607495.
7. World Health Organization (2021). World Health Organization model list of essential medicines: 22nd list (2021). Geneva: World Health Organization.
8. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 2585, Carvedilol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carvedilol>.
9. Feuerstein GZ, Ruffolo RR Jr. Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl F: 38–42. https://doi.org/10.1093/eurheartj/16.suppl_f.38
10. Ruffolo RR Jr, Boyle DA, Venuti RP, Lukas MA. Preclinical and clinical pharmacology of carvedilol. *J Hum Hypertens* 1993; (7 Suppl 1): S2–S15.
11. Feuerstein GZ, Shusterman NH, Ruffolo RR Jr. Carvedilol update IV: prevention of oxidative stress, cardiac remodeling and progression of congestive heart failure. *Drugs Today* 1997; 33: 453–473.
12. Wu TC, Chen YH, Leu HB, et al. Carvedilol, a pharmacological antioxidant, inhibits neointimal matrix metalloproteinase-2 and -9 in experimental atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2007; 43(11): 1508–1522. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.08.010>
13. Yasunari K, Maeda K, Nakamura M, et al. Effects of carvedilol on oxidative stress in polymorphonuclear and mononuclear cells in patients with essential hypertension. *Am J Med* 2004; 116(7): 460–465. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.10.029>
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018; 39(33): 3021–3104.
15. A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. A hypertoniabetegek ellátásának irányelvei. 11. módosított, javított és kiegészített kiadás. *Hypertonia és Nephrologia* 2018; 22(Suppl. 5): S1–S36.
16. Ozyildiz AG, Eroglu S, Bal U, et al. Effects of Carvedilol Compared to Nebivolol on Insulin Resistance and Lipid Profile in Patients With Essential Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22(1): 65–70. <https://doi.org/10.1177/1074248416644987>
17. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. [published correction appears in *J Hypertens* 1996; 14(11): 1382. *J Hypertens* 1996; 14(4): 489–494.
18. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126(12): 955–959. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-12-199706150-00004>
19. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, 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(9377): 7–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13800-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13800-7)
20. Bakris GL, Bell DS, Fonseca V, et al. The rationale and design of the Glycemic Effects in Diabetes Mellitus Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) trial: J Diabetes Complications 2005; 19(2): 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2004.07.003>
21. Kveiborg B, Herrmann TS, Major-Pedersen A, et al. Metoprolol compared to carvedilol deteriorates insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes – a randomized study. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 21. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-21>
22. Xie M, Burchfield JS, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: therapies: part 2 of 2. *Circulation* 2013; 128(9): 1021–1030. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001879>
23. Dominguez RF, da Costa-Hong VA, Ferretti L, et al. Hypertensive heart disease: Benefit of carvedilol in hemodynamic, left ventricular remodeling, and survival: *SAGE Open Med* 2019; 7: 2050312118823582. <https://doi.org/10.1177/2050312118823582>
24. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 1994; 309(6958): 833–837. <https://doi.org/10.1136/bmj.309.6958.833>
25. Dupont AG, Van der Niepen P, Taeymans Y, et al. Effect of carvedilol on ambulatory blood pressure, renal hemodynamics, and cardiac function in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 Suppl 11: S130–S136.
26. Dupont AG. Effects of carvedilol on renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38(Suppl 2): S96–S100. <https://doi.org/10.1007/BF01409473>.
27. Marchi F, Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicenter, randomized, open-label, controlled study versus atenolol. *Adv Ther* 1995; 12(4): 212–221.
28. Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, et al. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group. JAMA* 2000; 283(10): 1295–1302. <https://doi.org/10.1001/jama.283.10.1295>
29. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021; 42(36): 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
30. Cardinale TD, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(3): 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>
31. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131: 1981–1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
32. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, 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(21): 1349–1355. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605233342101>
33. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344(22): 1651–1658. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105313442201>
34. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, 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(9377): 7–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13800-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13800-7)
35. Komajda M, Lutiger B, Madeira H, et al. Tolerability of carvedilol and ACE-inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF Evaluation). *Eur J Heart Fail* 2004; 6(4): 467–475. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2003.12.019>
36. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2020; 41(3): 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
37. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, et al. Beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7: 872–881. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001073>.
38. Andersson C, Shilane D, Go AS, et al. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 247–252. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.042>
39. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13800-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13800-7)
40. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, et al. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies—CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. Am Heart J* 2002; 143: 301–307. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120768>
41. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–1737. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7200.1730>
42. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, 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: 1349–1355. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605233342101>
43. Hwang D, Lee JM, Kim HK, et al. KAMIR Investigators. Prognostic impact of beta-blocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J* 2019; 83: 410–417. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0662>
44. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2021; 42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
45. Dargie HJ: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357(9266): 1385–390. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04560-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04560-8)