

# ЕФЕКТИ АТЕНОЛОЛА И МЕТОПРОЛОЛА НА ПРЕЖИВЉАВАЊЕ БОЛЕСНИКА СА БЛАГОМ И УМЕРЕНО ТЕШКОМ ХРОНИЧНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ РАДА СРЦА: КОМПАРАТИВНА СТУДИЈА

Вера ЂЕЛИЋ, Биљана ПЕНЧИЋ, Милица ДЕКЛЕВА, Синиша ДИМКОВИЋ,

Максимилијан КОЦИЈАНЧИЋ

Клиника за интерну медицину, Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић” – Дедиње, Београд

## КРАТАК САДРЖАЈ

Збир смртних исхода, без обзира на узрок и болничко лечење, због кардиоваскуларних разлога показатељ је преживљавања болесника с хроничном инсуфицијенцијом рада срца и означава се као комбиновани догађај. Циљ ове студије је био да се код болесника с хроничном инсуфицијенцијом рада срца испита ефекат метопролола и ателолола на комбиновани догађај. Студија је била компаративна, проспективна и рандомизирана. Критеријуми за укључивање у студију су били: старост од 70 година и мања, NYHA класа II и III, ејекциона фракција леве коморе  $\leq 40\%$ . Сто педесет болесника, који су лечени инхибитором ангиотензин-конвертујућег ензима и диуретиком, подељени су у три бројно једнаке терапијске групе: испитаници код којих је примењиван ателолол („ателолол група”), испитаници код којих је примењиван метопролол („метопролол група”) и контролна група испитаника код којих нису примењивани бета блокатори. Ефекти лечења праћени су током 12 месеци. Резултати су анализирани статистичким програмом SPSS 10.0. Кумулативно преживљавање болесника лечених метопрололом (88%) и ателололом (78%) било је веће у односу на преживљавање болесника контролне групе (48%). Преживљавање болесника лечених метопрололом било је веће у и односу на преживљавање болесника лечених ателололом. Метопролол је значајније смањило релативни ризик за настанак комбинованог догађаја (71%) у односу на ателолол (53%). Резултати студије су показали да метопролол и ателолол имају повољан ефекат на преживљавање болесника с хроничном инсуфицијенцијом рада срца, али је ефекат метопролола значајно бољи у односу на ателолол.

**Кључне речи:** инсуфицијенција рада срца; бета блокатори; метопролол; ателолол

## УВОД

Најважнији патофизиолошки процес код хроничне инсуфицијенције рада срца (ХИС) јесте процес ремоделовања комора срца. Ремоделовање почиње и одвија се најпре под дејством ангиотензина и катехоламина [1, 2]. Хипотеза да лекови који успоравају или доводе до реверзије ремоделовања могу продужити живот болесника са ХИС нашла је потврду у резултатима великих студија с инхибиторима ангиотензин-конвертујућег ензима (АСЕ инхибитори) и бета блокаторима ( $\beta$  блокатори). Дуготрајна примена  $\beta$  блокатора изненађујуће повољно делује на укупни кардиоваскуларни морталитет и морбидитет [3-5]. Ови ефекти чврсто су доказани само за карведилол, метопролол и бисопролол код благе и умерено тешке ХИС, мада се, према наводима професора Џона Клиленда (John G. F. Cleland), у Европи и Америци примењују и ателолол, пропранолол, ацебутолол, бисопролол и бетаксоллол [6, 7]. Основно питање је да ли различити  $\beta$  блокатори имају и значајно различит ефекат на преживљавање болесника са ХИС [7, 8]. Резултати компаративних студија (COMET и других), као и наше студије могу у наредним годинама дати одговор на ово питање [9, 10].

## ЦИЉ РАДА

Циљ студије је био да се испита и упореди ефекат ателолола и метопролола на преживљавање болесника са ХИС NYHA (New York Heart Association) функ-

ционалне класе II и III праћењем комбинованог догађаја, као клиничког индикатора преживљавања. Комбиновани догађај је дефинисан као збир смртних исхода без обзира на узрок и болничко лечење због кардиоваскуларних разлога.

## МЕТОД РАДА

Дијагноза ХИС постављена је на основу препорука Радне групе за инсуфицијенцију рада срца Европског кардиолошког друштва [6]. Ехокардиографски преглед је рађен према протоколу стандардизованих пресека Америчког друштва за ехокардиографију [11]. Критеријуми за укључивање у студију били су: старост од 70 година и мања, функционална класа NYHA II и III, ејекциона фракција леве коморе  $\leq 40\%$ . Критеријуми за неукључивање болесника у студију били су: систолни крвни притисак од 100 mm Hg и мањи, брадикардија (фреквенција рада срца до 60 откуцаја у минути) и сви степени атриовентрикулног блока или болест синоатријумског чвора, нестабилна ангина или инфаркт миокарда у последња три месеца, перкутана коронарна интервенција или аортокоронарно премошћење у последњих шест месеци, опструкционе или рестрикционе кардиомиопатије, урођене мане срца, примарне болести валвула или вештачке валвуле, терминалне болести осталих система и органа, све познате контраиндикације за примену  $\beta$  блокатора и податак о тренутном лечењу  $\beta$  блокаторима. Болесници су подељени у три бројно једнаке терапијске групе: испитаници код ко-

јих су примењивани АСЕ инхибитор и диуретик – контролна група (50 болесника), испитаници код којих су примењивани атенолол, АСЕ инхибитор и диуретик – атенолол група (50 болесника) и испитаници код којих су примењивани метопролол, АСЕ инхибитор и диуретик – метопролол група (50 болесника).

Студија је била компаративна, проспективна и рандомизирана. Почетак примене  $\beta$  блокатора одређен је фазом када је болесник клинички „сув“ током две недеље. Почетна доза атенолола била је 25 mg једном дневно, а метопролол-тартарата 25 mg подељено у две дневне дозе. Даља титрациона схема била је индивидуална; циљна доза за атенолол и метопролол била је 100 mg дневно. Период праћења терапијског ефекта трајао је 12 месеци. Контролни прегледи су се обављали после једног месеца, три месеца, шест и 12 месеци од почетка лечења. Студија је трајала 39 месеци. При свакој контроли праћени су: могући неповољни ефекти терапије  $\beta$  блокаторима (симптоматско погоршање ХИС, симптоматска хипотензија, симптоматске брадикардије), нове кардиоваскуларне болести и нове пратеће болести неvezане за кардиоваскуларни систем, лоша комплијанса, смрт болесника без обзира на узрок. Током студије из испитивања су искључени сви болесници код којих је трајно прекинута примена  $\beta$  блокатора због лоше комплијансе или нове пратеће болести неvezане за кардиоваскуларни систем.

Статистичке анализе рађене су у програмском пакету SPSS 10.0 и обухватале су:  $\chi^2$ -тест, анализу вари-

јанси за испитивање разлике у демографским обележјима и фреквенцији неповољних догађаја, Каплан-Мајеров (*Kaplan-Meier*) модел кривуља преживљавања за дистрибуцију комбинованих догађаја у функцији времена, тестирање једнакости, које је рађено статистиком *log-rank*, Вилкоксону (*Wilcoxon*) статистику за утврђивање разлике преживљавања између група болесника, Коксов (*Cox*) регресиони модел, метод *FW (Forward Wald)* за испитивање релативног ризика за настанак комбинованог догађаја код испитаника три групе. На почетку студије болесници са ХИС три терапијске групе нису се значајно разликовали према старости, полу, систолном крвном притиску и фреквенцији рада срца, етиологији ХИС, NYHA класи, ејекционој фракцији, односно другим болестима, као што су хипертензија и шећерна болест (Табела 1).

## РЕЗУЛТАТИ

Разлике у броју смртних исхода између испитиваних група болесника са ХИС нису биле статистички значајне (Табела 2). Статистички значајна разлика између болесника три терапијске групе забележена је у броју (фреквенцији) болничких лечења због кардиоваскуларних обољења и броју (фреквенцији) комбинованих догађаја. Фреквенција болничког лечења у метопролол групи (4%) је била значајно мања у односу на атенолол групу (12%) и у односу на контрол-

ТАБЕЛА 1. Клиничка обележја болесника са благом и умерено тешком хроничном инсуфицијенцијом рада срца.  
TABLE 1. Baseline characteristics of patients with mild-to-moderate heart failure.

Варијабла Variable	Број Number (n=150)	p (разлике између терапијских група) p (differences between treatment groups)		
		A према K A vs. C	M према K M vs. C	A према M A vs. M
Старост (просечно, године) Age (average, years)	52.7±9.5	0.54	0.08	0.26
Мушкарци (број) Male (number)	82 (54.7%)	0.84	0.07	0.11
Хипертензија (број) Hypertension (number)	71 (47.3%)	0.79	0.79	0.61
Дијабетес мелитус (број) Diabetes mellitus (number)	25 (16.7%)	0.71	0.71	0.81
HR (просечно, удара/минут) HR (average, beats/minute)	93.4±17.7	0.72	0.95	0.67
SBP (просечно, mm Hg) SBP (mean, mm Hg)	137.1±20.8	0.76	0.58	0.39
ISHCM (број) ISHCM (number)	112 (74.7%)	0.65	0.82	0.58
IDCM (број) IDCM (number)	38 (25.3%)	0.65	0.82	0.58
NYHA класа II (број) NYHA class II (number)	71 (47.3%)	0.31	0.79	0.43
NYHA класа III (број) NYHA class III (number)	79 (52.7%)	0.31	0.79	0.43
ЕФ-ЛК (просечно) EF-LV (average)	27.7 (7.6%)	0.91	0.09	0.82

p – статистичка значајност (95-процентни интервал поверења); A – атенолол група; K – контролна група; M – метопролол група; HR – фреквенција рада срца; SBP – систолни крвни притисак; ISHCM – исхемијска кардиомиопатија; IDCM – идиопатска дилатациона кардиомиопатија; NYHA класа – функционална класа према New York Heart Association; ЕФ-ЛК – ејекциона фракција леве коморе

p – statistical significance (95% confidence interval); A – atenolol group; C – control group; M – metoprolol group; HR – heart rate; SBP – systolic blood pressure; ISHCM – ischemic cardiomyopathy; IDCM – idiopathic dilated cardiomyopathy; NYHA class – New York Heat Association functional class; EF-LV – left ventricular ejection fraction

**ТАБЕЛА 2.** Нежељена клиничка догађања код болесника са благом и умерено тешком инсуфицијенцијом рада срца.  
**TABLE 2.** Adverse clinical outcomes in patients with mild-to-moderate heart failure.

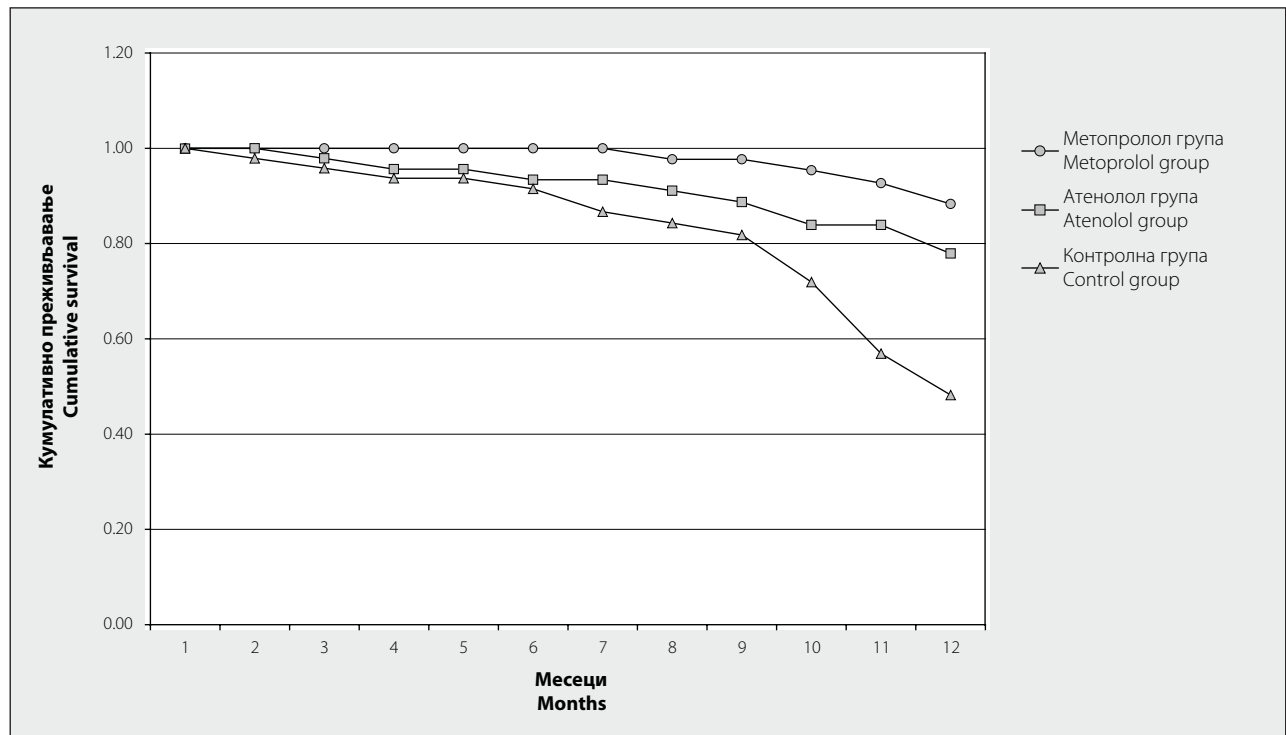
Терапијска група Treatment group	Број болесника Number of patients	Смрт (сви узроци) Death (all causes)	Болничко лечење (кардиоваскуларни разлози) Hospitalization (cardiovascular reasons)	Комбиновани догађај Combined end-point
Атенолол Atenolol	50	3 (6%)	6 (12%)	8 (16%)
Метопролол Metoprolol	50	2 (4%)	2 (4%)	4 (8%)
Контролна Control	50	4 (8%)	19 (26.3%)	19 (26.3%)
Укупно Total	150	9 (6%)	27 (18%)	31 (20.7%)
Значајност (анализа варијансе између група) Significance (analysis of variance between groups)		0.706	0.000	0.001

ну групу (26,3%). Фреквенција комбинованог догађаја у метопролол групи (8%) је била значајно мања у односу на атенолол групу (16%) и контролну групу (26,3%) (Табела 2). Каплан-Мајерове кривуље преживљавања значајно су се разликовале између болесника терапијских група ( $\log\text{-rank}$  16,46;  $df=2$ ;  $p=0,0003$ ), што је приказано на графикаону 1. На крају истраживања кумулативно преживљавање у метопролол групи било је 0,88 (88%), у атенолол групи 0,78 (78%), а у контролној групи болесника 0,48 (48%). Преживљавање болесника лечених атенололом у односу на болеснике контролне групе било је значајно веће, док је преживљавање болесника лечених метопрололом било значајно веће у односу на контролну групу и болеснике лечене атенололом (Табела 3). Утврђено је да метопролол значајније смањује релативни ризик за настанак комбинованог догађаја (71,3%;  $ExpB$  0,287;

$p=0,020$ ), у односу на атенолол (53,4%;  $ExpB$  0,466;  $p=0,050$ ). Просечне дневне дозе атенолола на крају истраживања биле су  $50\pm 12,25$  mg, а просечне дневне дозе метопролола  $65,50\pm 20$  mg.

## ДИСКУСИЈА

Резултати наше студије су још једна потврда о повољном ефекту  $\beta_1$  селективних антагониста на ток и исход хроничне инсуфицијенције рада срца. Разлог повољног ефекта је у променама адренергичког сигнала у инсуфицијентном миокарду [1, 12]. Дуготрајна и појачана катехоламинска стимулација доводи до погубних биолошких ефеката на нивоу миоцита стимулацијом  $\beta$  адренергичких рецептора. Ти ефекти изазивају сигнале ремоделовања и настанак



**ГРАФИКОН 1.** Каплан-Мејерова анализа: кумулативно преживљавање болесника од почетка студије у односу на комбиновани догађај у атенолол, метопролол и контролној групи.

**GRAPH 1.** Kaplan-Meier analysis: cumulative survival from study enrollment until combined end-point or censorship is depicted for atenolol, metoprolol and control group.

ТАБЕЛА 3. Поређење стопе преживљавања код испитаника терапијских група применом Вилкоксоне статистике.  
TABLE 3. Comparison of survival experience between therapy groups using the Wilcoxon statistics.

Терапијска група Treatment group	Број болесника с ХИС Number of patients with HF	Комбиновани догађај Combined end-point	Цenzорисан број Censored number	Цenzорисан процент Censored percentage	Средњи резултат Mean score
Атенолол група Atenolol group	50	8	42	84.00	-4.3000
Метопролол група Metoprolol group	50	4	46	92.00	4.3000
Статистика поређењем парова Pairwise comparison statistics		4.102	df=1	p=0.0428	
Атенолол група Atenolol group	50	8	42	84.00	7.3400
Контролна група Control group	50	19	31	62.00	-7.3400
Статистика поређењем парова Pairwise comparison statistics		14.400	df=1	p=0.0001	
Метопролол група Metoprolol group	50	4	46	92.00	12.8800
Контролна група Control group	50	19	31	62.00	-12.8
Статистика поређењем парова Pairwise comparison statistics		13.827	df=1	p=0.0002	

ХИС – хронична инсуфицијенција рада срца; HF – chronic heart failure

малигних аритмија [12, 13]. Како је однос  $\beta_1$  рецептора и  $\beta_2$  рецептора у коморама 80:20% и како норадреналин остварује своје ефекте претежно преко  $\beta_1$  рецептора, адаптација миоцита на прејаку стимулацију одвија се, пре свега, смањењем броја и осетљивости  $\beta_1$  рецептора. Други адаптивни одговор миоцита је стимулација иРНК и активности  $\beta$  адренорецептор-киназе ( $\beta$ -ARK), као и стимулација активности инхибиторне субјединице гуанин-протеин ( $G_i$ ), што доводи до фосфорилације  $\beta$  рецептора и онемогућава везивање за агонисту (тзв. функционални *uncoupling*). Ове промене у  $\beta$  адренергичком сигналу изразито ремете способност срца да повећа контрактилност у складу с хемодинамским потребама. Примена  $\beta_1$  блокатора успоставља повољан баланс и тзв. *cross-talk*  $\beta_1$  и  $\beta_2$  рецепторских молекула, што је доказано у многим студијама [12-16]. Примарни циљеви великих студија, као што су укупни или кардиоваскуларни морталитет, кардиоваскуларни морбидитет или болничко лечење због прогресије ХИС и комбиновани догађаји, показали су се као прихватљиви клинички индикатори преживљавања. Више од 90% болесника који су лечени  $\beta$  блокаторима и укључени у досадашње студије било је претходно лечено АСЕ инхибитором и диуретиком [17, 18]. Извештаји свих завршених студија потврђују да  $\beta$  блокатори значајно смањују морталитет и морбидитет. Резултати наше студије су само допринос претходним студијама. Најновија метаанализа о  $\beta$  блокаторима у ХИС, чији су резултати објављени 2000. године, укључује 22 рандомизирани, плацебо-контролисани студије са више од 10.000 испитаника. Аутори су закључили да лечење  $\beta$  блокаторима смањује настанак комбинованог догађаја (укупни морталитет и болничко лечење због ХИС) скоро 100% код болесника NYHA класе II и III. То практично значи 3,8 сачуваних живота на 100 лечених болесника. Истовремено  $\beta$  блокатори смањују број болничких лечења код четири болесника на 100 лечених [1, 19]. Основно питање је да ли раз-

личити  $\beta$  блокатори имају и значајно различит ефекат на преживљавање болесника с инсуфицијенцијом рада срца.

Резултати највеће компаративне студије (COMET) и других мањих студија показују да карведилол има повољнији ефекат на преживљавање у односу на метопролол. У студији COMET број смртних исхода свих узрока био је значајно мањи код испитаника карведилол групе (34%) у односу на метопролол групу (40%), али се број комбинованих догађаја (смрт и болничко лечење без обзира на узрок) није значајно разликовао између болесника лечених карведилолом (74%) и метопрололом (76%) [9]. Претпоставка да је „надмоћ” карведилола у односу на метопролол „изван”  $\beta_1$  блокаде помућена је запажањем да је степен  $\beta_1$  блокаде метопрололом (формулација тартарат, просечна дневна доза 85 mg) у студији COMET био значајно мањи него у ранијим студијама које су обухватале испитанике лечене метопрололом. Ово запажање намеће опрез о процени „надмоћи” појединих  $\beta$  блокатора, а отвара питање дозе и формулације лека у другим компаративним студијама, без обзира на примењени  $\beta$  блокатор [20].

У нашој студији поредили смо ефекте метопролол-тартарата,  $\beta_1$  блокатора, са другим  $\beta_1$  блокатором – атенололом. На тај начин смо ефекте антагониста адренорецептора на комбиновани догађај посматрали само у оквиру  $\beta_1$  блокаде. Оба  $\beta_1$  блокатора показала су повољан ефекат на клинички ток и исход ХИС код испитаника контролне групе. Међутим, ефекат метопролола (формулација тартарат, средња дневна доза 65,50±20 mg) био је значајно бољи у односу на ефекат атенолола (средња дневна доза 50±12,25 mg). Могуће је да су разлози за ове разлике везани за различиту модулацију  $\beta$  адренергичког сигнала. Наиме, метопролол има доминантно  $\beta_1$  рецепторску активност и доказану моћ да поврати број и осетљивост  $\beta_1$  адренорецептора [12]. Без обзира на негативно инотропно дејство, метопролол

на неки начин сензибилише  $\beta_2$  рецепторе, скреће адренергички сигнал ка  $\beta_2$  рецепторима, нормализује активност  $\beta$ -ARK и *Gi* и успоставља равнотежу у рецепторској стимулацији и инхибицији миоцита [1, 12, 21, 22]. Атенолол такође нормализује  $\beta_1$  адренергички сигнал. Међутим, однос  $\beta_1$  и  $\beta_2$  рецепторске активности атенолола је много већи. Очекивани резултат такве рецепторске активности може бити симптоматска брадикардија или симптоматско погоршање ХИС, односно смањена толеранција на лек. Који механизми при  $\beta_1$  блокади покрећу повољна, а који неповољна збивања – за сада није довољно познато [1, 21, 22]. Метопролол-тартарат је за разлику од атенолола и липосолубилан, односно лако пролази хематоенцефалну баријеру. Доказано је да његово примарно дејство може спречити настанак леталне аритмије [23]. Сви наведени ефекти метопролола на адренергички сигнал могу делимично објаснити бољу толеранцију и повољније ефекте метопролола на преживљавање болесника са благом и умерено тешком ХИС у односу на атенолол, мада механизми молекула, који су у основи различитог ефекта ових  $\beta$  блокатора исте генерације, нису за сада довољно изучени.

### ЗАКЉУЧАК

Код болесника с хроничном инсуфицијенцијом рада срца *NYHA* класе *II* и *III* различите етиологије, који су претходно лечени *ACE* инхибиторима и диуретицима, оба  $\beta_1$  блокатора (метопролол-тартарат и атенолол) смањују укупни морталитет и кардиоваскуларни морбидитет у односу на испитанике контролне групе, али је ефекат метопролола на преживљавање значајно бољи, а примена сигурнија у односу на ефекат и примену атенолола.

### ЛИТЕРАТУРА

- Hermann DD. Beta-adrenergic blockade 2002: A pharmacologic odyssey in chronic heart failure. *CHF* 2002; 8(5):262-9.
- Bristow MR. Why does the myocardium fail? Insights from basic science. *Lancet* 1998; 352(Suppl I):8-14.
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart

failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.

- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316(23):1429-35.
- Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. A rationale for the use of beta-blockers as standard treatment for heart failure. *Am Heart J* 2000; 139(3):511-21.
- The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
- Adams KF. Which beta blocker for heart failure? *Am Heart J* 2001; 141:884-8.
- Bristow MR. What type of beta blocker should be used to treat chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102:484-6.
- 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.
- Metra M, Giubbini R, Nodari S, et al. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: a prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102:546-51.
- Shiller N, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 1989; 2:358-68.
- Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacological Reviews* 1999; 51(4):651-90.
- Remme WJ. The sympathetic nervous system and ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl F):F62-F71.
- Cecconi C, Curello S, Ferrari R. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl F):F45-F51.
- Liggett SB.  $\beta$ -adrenergic receptors in the failing heart: the good, the bad, and the unknown. *J Clin Invest* 2001; 8:947-8.
- Houser SR, Margulies KB. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure? *Circ Res* 2003; 92:350-8.
- Eichhorn EJ. Experience with beta blockers in heart failure mortality trials. *Clin Cardiol* 1999; 22:(Suppl V):V21-V29.
- Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98:1184-91.
- Brophy JM, Joseph L, Ruleau JL. Beta blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134:550-60.
- Dogrell SA. Has COMET solved the controversy as to whether carvedilol is better than metoprolol in heart failure. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2004; 5(1):205-8.
- Bristow MR. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80:26L-40L.
- Sabbah HN. The cellular and physiologic effects of beta blockers in heart failure. *Clin Cardiol* 1999; 22(Suppl V):V16-V20.
- Hjalmarson A. Prevention of sudden cardiac death with beta blockers. *Clin Cardiol* 1999; 22(Suppl V):V11-V15.

## METOPROLOL AND ATENOLOL IN MILD-TO-MODERATE CHRONIC HEART FAILURE: THE COMPARISON OF SURVIVAL BENEFIT

Vera ĆELIĆ, Biljana PENČIĆ, Milica DEKLEVA, Siniša DIMKOVIĆ, Maksimilijan KOCIJANČIĆ

Clinical Medical Centre "Dr. Dragiša Mišović" – Dedinje, Belgrade

### ABSTRACT

The clinical end-point of all causes of mortality and cardiovascular hospitalisation (combined end-points) is a widely accepted indicator of heart failure survival. The primary aim of this study was to examine the effects of metoprolol and atenolol on combined end-points in patients with mild-to-moderate heart failure. This study was designed to be comparative, prospective, and random. The criteria for study inclusion were: age of 70 years or less, New York Heart Association (NYHA) Functional Class II and III, and an ejection fraction of the left ventricle of 40% or less. The patients (a total of 150) on therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor and a diuretic were randomised into three numerically equal therapy groups: 1) an atenolol group; 2) a metoprolol group; and 3) a control group (without beta-blockers). The follow-up period was 12 months. The results were analysed using: the hi-square test, variance analyses, Kaplan-Meier's model, Wilcox's statistics, and Cox's model. The cumulative survival rate for patients treated with metoprolol was 88%, 78% for patients treated with atenolol, and 48% for patients from the control group. It is clear that the cumulative survival rate for patients treated with metoprolol

and atenolol is significantly higher compared to patients from the control group. In addition, the survival rate of patients treated with metoprolol was considerably higher compared to the survival rate of patients treated with atenolol. Metoprolol has significantly reduced the relative risk of combined end-points (71%) compared to atenolol (53%). The results of this comparative study clearly indicate that metoprolol and atenolol have a favourable effect on the survival rate of patients with chronic heart failure. In addition, metoprolol is considerably more effective than atenolol.

**Key words:** heart failure; beta-blockers; metoprolol; atenolol; cumulative survival

Vera ĆELIĆ  
Klinika za internu medicinu  
Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović“ – Dedinje  
Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd  
Tel: 011 266 7122  
E-mail: celgoran@eunet.yu