

β -Adrenozeptorblocker in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

A. BUNDKIRCHEN, K. BRIXIUS, R. H. G. SCHWINGER

*Eingegangen am 21. Juli 2003, angenommen am 3. September 2003**Prof. Dr. med. Robert H. G. Schwinger, Labor für Herzmuskelphysiologie und molekulare Kardiologie, Klinik III für Innere Medizin der Universität zu Köln, Joseph-Stelzmann-Strasse 9, D-50924 Köln (Lindenthal)**Robert.Schwinger@medizin.uni-koeln.de**Pharmazie 59, 83–92 (2004)*

Die Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung mit hoher Inzidenz in den westlichen Ländern (1-4/1000 pro Jahr) und stellt eine große therapeutische Herausforderung dar. Mit der Einführung der β -Adrenozeptorblocker in die Therapie der Herzinsuffizienz konnte ein großer Fortschritt bezüglich der Mortalität und der Symptomatik beim Vorliegen dieser schwerwiegenden Erkrankung erbracht werden. Dem steht jedoch gegenüber, dass nur 39% der herzinsuffizienten Patienten in Europa einer solchen Therapie zugeführt werden. Der folgende Artikel gibt eine Übersicht über die Pathophysiologie des β -adrenergen Systems bei der Herzinsuffizienz des Menschen und deren Beeinflussbarkeit durch eine Therapie mit β -Adrenozeptorblocker. Dabei werden experimentell-pharmakologische Eigenschaften der β -Adrenozeptorblocker vor dem Hintergrund klinischer Studien diskutiert und die wesentlichen Aspekte der klinischen Anwendung dargestellt.

 β -Adrenoceptor antagonists in the treatment of chronic heart failure

The incidence of chronic heart failure is high in the developed countries (1–4/1000 per year). Treatment of chronic heart failure is a therapeutic challenge. A great improvement in mortality and morbidity of heart failure patients was achieved by the introduction of β -adrenoceptor blockers in the treatment of chronic heart failure. However only 39% of heart failure patients are treated with a β -adrenoceptor blocker in Europe. This review outlines pathophysiology of the β -adrenergic system during human heart failure and its alterations induced by β -adrenoceptor blockade. Based on the results of large clinical trials, experimental-pharmacological properties of β -adrenoceptor blockers as well as the main aspects of its clinical use are discussed.

1. Das β -adrenerge System

- 1.1. β_1 -Adrenozeptoren
- 1.2. β_2 -Adrenozeptoren
- 1.3. β_3 -Adrenozeptoren
- 1.4. β_4 -Adrenozeptoren

2. Veränderungen des β -adrenergen Systems im Endstadium der Herzinsuffizienz des Menschen**3. Charakterisierung von β -Adrenozeptorblockern**

- 3.1. Einteilung der β -Adrenozeptorblocker
- 3.2. β_1 -Selektivität
- 3.3. Intrinsische sympathomimetische Aktivität
- 3.4. Inverser Agonismus

4. Rationale für eine Therapie mit β -Adrenozeptorblockern

- 4.1. Senkung der Herzfrequenz
- 4.2. Schutz vor toxischen Katecholaminen
- 4.3. Fehlende „Down“-Regulation der β -Adrenozeptoren

- 4.4. Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
- 4.5. Günstige Wirkung auf Remodeling und Myokardstruktur
- 4.6. Antioxidative Wirkungen

5. Ergebnisse aus klinischen Studien**6. Klinische Praxis****7. Schlussfolgerungen****1. Das β -adrenerge System**

Im kardiovaskulären System werden klassischerweise zwei Typen von β -Adrenozeptoren (β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren) unterschieden. Es finden sich jedoch vermehrt Hinweise dafür, dass auch β_3 - (Gauthier et al. 2000) und möglicherweise sogar der mutmaßliche β_4 -Adrenozeptor (Kaumann und Molenaar 1997) im kardiovaskulären System von Be-

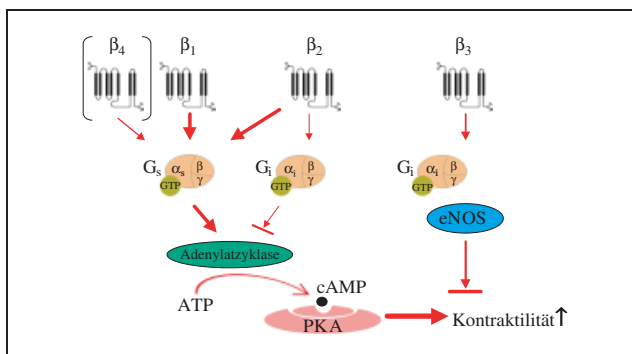


Abb. 1: Übersicht zur Signalkaskade der verschiedenen β -Adrenozeptoren. G_s : stimulierende G-Proteine; G_i : inhibitorische G-Proteine; PKA: Proteinkinase A; eNOS: endotheliale Stickstoffmonoxidsynthetase.

deutung sind. Eine Übersicht über die intrazelluläre Signalkaskade der β -Adrenozeptoren gibt Abb. 1.

1.1. β_1 -Adrenozeptoren

Beim Menschen wird der β_1 -Adrenozeptor vor allem auf Zellen des Herzens, aber auch auf den reninproduzierenden Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Niere exprimiert (Gaal et al. 1979). Am menschlichen Myokard sind etwa 70 bis 80 Prozent aller β -Adrenozeptoren β_1 -Adrenozeptoren (Bristow et al. 1982 und 1986; Schwinger et al. 1990a und 1991; Bundkirchen et al. 2003a). Für das kardiovaskuläre System bedeutet eine agonistische Wirkung am β_1 -Adrenozeptor, physiologisch durch die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin vermittelt, im Wesentlichen eine Kontraktilitätssteigerung des Myokards sowie eine vermehrte renale Sekretion von Renin, also eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

Durch die Bindung eines Agonisten an den β_1 -Adrenozeptor kommt es zu einer Interaktion zwischen stimulierenden G-Proteinen (G_s) und β_1 -Adrenozeptor (Abb. 1). Am heterotrimeren G-Protein, welches im inaktivierten Zustand GTP gebunden hat, wird nach Rezeptoraktivierung GTP durch GDP ausgetauscht. Dies hat eine Dissoziation des heterotrimeren G-Proteins in seine α - und β ; γ -Untereinheiten zur Folge. Die α -Untereinheit kann nun die Adenylatzyklase aktivieren, was einen Anstieg des second messengers cAMP zur Folge hat. Die Erhöhung von cAMP bewirkt eine Aktivitätssteigerung der Proteinkinase A, die wichtige regulatorische Proteine wie den L-Typ- Ca^{2+} -Kanal, Phospholamban, die Ca^{2+} -ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums oder Troponin I phosphoryliert. Die β ; γ -Untereinheit vermittelt ebenfalls biologische Signale nach intrazellulär. So kann die β ; γ -Untereinheit die Aktivität der β -Adrenozeptorkinase-1 steigern. Hierdurch kommt es unter Mitwirkung von β -Arrestin zur Desensibilisierung von β -Adrenozeptoren, die damit qualitativ und quantitativ weniger für die β -adrenerge Signalkaskade zur Verfügung stehen (Inglese et al. 1993; Freedman et al. 1995).

In der letzten Zeit stellte sich heraus, dass Polymorphismen des β_1 -Adrenozeptors für die positiv inotrope Wirkung von Katecholaminen und die negativ inotrope Wirkung von β -Adrenozeptorblockern von Bedeutung sind. Der Gly389-Polymorphismus (etwa 26% der Bevölkerung) ist mit einer abgeschwächten Katecholaminwirkung bezüglich der Inotropie und der Zunahme der Adenylatzyklaseaktivität im Vergleich zum häufigeren Arg389-Polymorphismus (etwa 74% der Bevölkerung) verbunden (Mason et al. 1999; Sandilands et al. 2003). Dabei wird das ver-

minderte Ansprechen einer agonistischen Stimulation auf eine gestörte Kopplung von β -Adrenozeptor und G-Protein zurückgeführt, da die Aminosäure 389 im Bereich der mutmaßlichen G-Protein-bindenden Domäne lokalisiert ist.

Durch Vorbehandlung mit einem β -Adrenozeptorblocker kann die Dopamin-induzierte Steigerung der Kontraktilität (gemessen in der Stressechokardiographie) beim Vorliegen des Gly389-Polymorphismus nicht antagonisiert werden (LaRosée et al. 2003). Es darf vermutet werden, dass Patienten mit dem Gly389-Polymorphismus auch kein gutes Ansprechen auf eine β -Adrenozeptorblocker-Therapie aufweisen.

1.2. β_2 -Adrenozeptoren

β_2 -Adrenozeptoren sind der dominierende Subtyp der Gefäßmuskulatur, der Bronchialmuskulatur und der stoffwechsellaktiven Gewebe. Wie in Abb. 1 dargestellt koppelt der β_2 -Adrenozeptor, ähnlich wie der β_1 -Adrenozeptor an G_s -Proteine. Im Gegensatz zum β_1 -Adrenozeptor koppeln β_2 -Adrenozeptoren jedoch auch an inhibitorische G-Proteine (G_i). Die Bedeutung der Kopplung an G_i sowie die Bedingungen, unter denen eine solche Kopplung auftritt sind zur Zeit noch nicht abschließend geklärt. Die Aktivierung des β_2 -Adrenozeptors bewirkt im Wesentlichen eine Vasodilatation, eine Bronchodilatation und Stoffwechselwirkungen wie die Umverteilung von K^+ -Ionen nach intrazellulär oder eine verstärkte Glykogenolyse.

Auch für den β_2 -Adrenozeptor werden verschiedene Polymorphismen beschrieben (Reihsaus et al. 1993). Es konnte gezeigt werden, dass einige Polymorphismen (Arg16, Gln27) mit einer abgeschwächten und ein Polymorphismus (Glu27) mit einer gesteigerten Vasodilatation unter Stressbedingungen verbunden ist (Dishy et al. 2001). In dieser Arbeit wurde postuliert, dass Polymorphismen des β_2 -Adrenozeptors eine Erklärung für das unterschiedliche Blutdruckverhalten der dunkelhäutigen und hellhäutigen Bevölkerung liefern.

1.3. β_3 -Adrenozeptoren

Der β_3 -Adrenozeptor vermittelt in linksventrikulärem Gewebe eine negativ inotrope Wirkung, die durch eine Freisetzung von Stickstoffmonoxid hervorgerufen wird und von inhibitorischen G-Proteinen abhängt (Gauthier et al. 1996, 1998 und 1999) (Abb. 1). Bei der Herzinsuffizienz des Menschen wird der β_3 -Adrenozeptor vermehrt exprimiert (Moniotte et al. 2001). Durch den β_3 -Adrenozeptor wird am rechtsatrialen Myokard jedoch keine negativ inotrope Wirkung vermittelt, obgleich auch hier eine Freisetzung von Stickstoffmonoxid durch eine Stimulation der endothelialen NO-Synthetase (eNOS) erfolgt (Pott et al. 2003). Die Bedeutung des β_3 -Adrenozeptors für die Funktion des menschlichen Myokards ist zur Zeit unklar. Möglicherweise stellt die Stimulation des β_3 -Adrenozeptors und dessen Überexpression bei der Herzinsuffizienz ein protektives System dar, das einer übermäßigen Stimulation bei pathologisch gesteigerten Katecholaminspiegeln im Rahmen der Herzinsuffizienz entgegenwirkt.

1.4. β_4 -Adrenozeptoren

Die Existenz eines „mutmaßlichen β_4 -Adrenozeptors“ wurde postuliert, da einige β -Adrenozeptorblocker (so genannte nicht-konventionelle Partialagonisten) in Konzentrationen, die oberhalb ihrer Affinität zu β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren

liegen, eine stimulierende Wirkung an Myokardgewebe bewirken.

Die kardial stimulierenden Wirkungen der nicht-konventionellen Partialagonisten zeichnen sich dadurch aus, dass sie gegenüber einer Blockade mit dem β_1 - und β_2 -antagonistischen Propranolol resistent sind. Dieser „mutmaßliche β_4 -Adrenozeptor“ wurde funktionell an vielen kardialen Geweben (z.B. an atrialem Myokard von β_3 -knockout Mäusen (Kaumann et al. 1998), an Rattenkardiomyozyten (Malinowska und Schlicker, 1996; Sarsero et al. 1999) und auch an menschlichem Myokard (Sarsero et al. 1996; Kaumann und Molenaar, 1997)) nachgewiesen.

In neuen Untersuchungen zeigte sich jedoch, dass die Wirkung des „mutmaßlichen β_4 -Adrenozeptors“ nicht auf einen eigenständigen vierten β -Adrenozeptor zurückzuführen ist. Es konnte gezeigt werden, dass die kardial stimulierenden Eigenschaften des mutmaßlichen β_4 -Adrenozeptors in β_1/β_2 -double-knockout-Mäusen nicht mehr vorhanden waren, wohingegen die stimulierenden Wirkungen von CGP 12.177, dem am besten charakterisierten nicht-konventionellen Partialagonisten, sowohl in Wildtyp Mäusen als auch in β_2 -knockout-Mäusen nachweisbar waren (Kaumann et al. 2001). Zudem wurde in einem Rattenmodell mit Herzinsuffizienz gezeigt, dass die Pharmakologie des „mutmaßlichen β_4 -Adrenozeptors“ der des β_1 -Adrenozeptors stark ähnelt (Kompa und Summers 1999). Insgesamt muss also der „mutmaßliche β_4 -Adrenozeptor“ als ein „propranolol-insensitiver Zustand des β_1 -Adrenozeptors“ definiert werden (Kaumann et al. 2001). Jedoch ist natürlich nicht auszuschließen, dass diesem wenig untersuchten Zustand des β_1 -Adrenozeptors eine Bedeutung für die Inotropie oder die Chronotropie des Herzens bei β -adrenerger Stimulation zukommt.

2. Veränderungen des β -adrenergen Systems im Endstadium der Herzinsuffizienz des Menschen

Die Herzinsuffizienz des Menschen geht mit einer exzessiven Katecholaminausschüttung einher (Chidsey et al. 1965; Gaffney und Braunwald 1963). Dabei korrelieren die Höhe der Katecholaminspiegel mit der Schwere der Herzerkrankung (Cohn et al. 1984; Ferguson et al. 1990). Die permanente Stimulation des β -Adrenozeptor-Adenylatzyklasesystems ist für den Kardiomyozyten direkt und indirekt schädlich. Dabei kommt es an den β -Adrenozeptoren selbst zu qualitativen und quantitativen Veränderungen. Bei der dilatativen Kardiomyopathie ist die Dichte der myokardialen β_1 -Adrenozeptoren vermindert, wobei die Dichte myokardialer β_2 -Adrenozeptoren unverändert bleibt (Bristow

et al. 1982 und 1986; Schwinger et al. 1990a und 1991). Es gibt aber auch Untersuchungen, die zeigen, dass bei der ischämischen Herzerkrankung und bei Mitralklappenerkrankungen neben den β_1 -Adrenozeptoren die Anzahl der β_2 -Adrenozeptoren ebenfalls vermindert ist (Brodde et al. 1989; Steinfath et al. 1991).

Des Weiteren kommt es bei der Herzinsuffizienz des Menschen zu einer vermehrten Desensibilisierung der β -Adrenozeptoren, die durch eine erhöhte Aktivität der β -Adrenozeptorkinase-1 hervorgerufen wird (Ungerer et al. 1993). Neben diesen Veränderungen am β -Adrenozeptor selbst kommt es bei der Herzinsuffizienz des Menschen zu einer „Up“-Regulation von inhibitorischen G-Proteinen (Feldmann et al. 1988; Böhm et al. 1990a), die zu einem vermindertem Ansprechen der adrenergen Signalkaskade des Kardiomyocyten beiträgt.

Insgesamt ist also das Ansprechen der Herzmuskelzelle auf eine adrenerge Stimulation bei chronischer Erhöhung der Katecholaminspiegel vermindert. Es konnte unter diesen Bedingungen eine Verminderung des basalen cAMP-Spiegels in der Herzmuskelzelle nachgewiesen werden (Danielsen et al. 1989). Diese Veränderungen können als maladaptiver Prozess aufgefasst werden, da die maximale katecholamininduzierte Kraftentwicklung vermindert ist (Böhm et al. 1988) und die obengenannten Mechanismen zu einer Störung der Ca^{2+} -Homöostase, z. B. durch eine verminderte Phosphorylierung von Phospholamban (Schwinger et al. 1995, 1998 und 1999) beitragen können. Andererseits können diese Veränderungen aber auch als adaptiver Prozess aufgefasst werden, bei dem die Herzmuskelzellen vor den toxischen Wirkungen erhöhter Katecholaminspiegel geschützt werden. Die wichtigsten Veränderungen des β -Adrenozeptor-G-Protein-Adenylatzyklasesystems sind in Abb. 2 schematisch dargestellt.

3. Charakterisierung von β -Adrenozeptorblockern

3.1. Einteilung der β -Adrenozeptorblocker

β -Adrenozeptorblocker sind Substanzen, die agonistische Wirkungen von Katecholaminen an β -Adrenozeptoren kompetitiv hemmen können. β -Adrenozeptorblocker antagonisieren die Bindung der β -Adrenozeptoragonisten an β -Adrenozeptoren und führen damit zu einer Abschwächung der Aktivierung des β -Adrenozeptor-G-Protein-Adenylatzyklasesystems. Die β -Adrenozeptorblocker werden in drei Generationen eingeteilt (Abb. 3).

Zur *ersten* Generation gehören β -Adrenozeptorblocker, die keine Selektivität bezüglich β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren aufweisen. Hierzu gehören der β -Adrenozeptorblocker Propranolol sowie seine Nachfolgeprodukte.

Die *zweite* Generation von β -Adrenozeptorblocker besitzt eine höhere Affinität zu β_1 -Adrenozeptoren im Vergleich zu β_2 -Adrenozeptoren. Zu dieser Gruppe gehören die β -Adrenozeptorblocker Metoprolol und Bisoprolol.

β -Adrenozeptorblocker der *dritten* Generation sind Substanzen, die neben der β -Adrenozeptorblockade (unabhängig von der Selektivität) vasodilatative Eigenschaften aufweisen. Zu diesen Substanzen zählen die β -Adrenozeptorblocker Bucindolol, Carvedilol, Celiprolol und Nebivolol. Das Wirkprinzip dieser vasodilatativen Eigenschaften ist unterschiedlich: Für Carvedilol und Bucindolol wird eine zusätzliche α -blockierende Wirkung beschrieben (Rosendorff 1993). Celiprolol hat eine β_2 -agonistische Wirkung (Tsukiyama et al. 1988) und Nebivolol bzw. seine Metabolite führen zu einer vasodilatativ wirksamen Stickstoffmonoxidfreisetzung (Crockcoft et al. 1995; Broeders et al. 2000). Die klinische

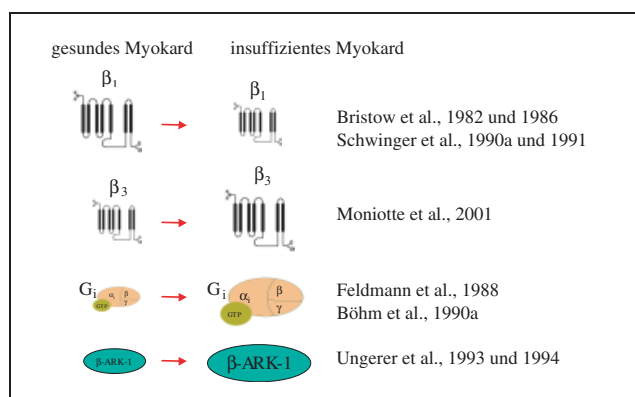


Abb. 2: Veränderungen der β -adrenergen Signalkaskade bei der Herzinsuffizienz des Menschen. G_i : inhibitorische G-Proteine; β -ARK-1: β -Adrenozeptorkinase-1.

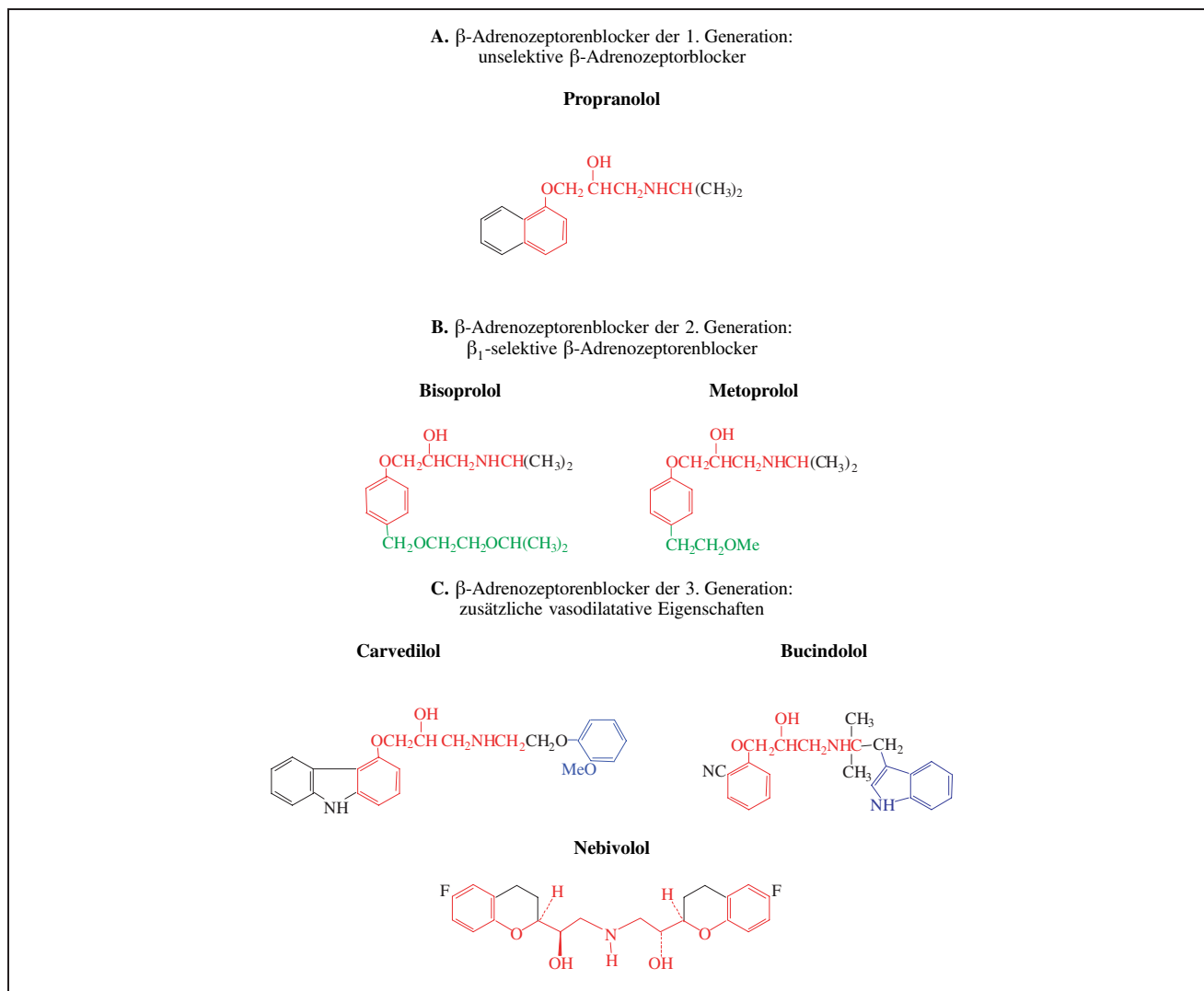


Abb. 3: Struktur der in dieser Arbeit untersuchten β -Adrenozeptorenblocker. Das Grundgerüst der β -Adrenozeptorenblocker, das Phenoxypropanolamin, ist in Rot dargestellt. A. Propranolol ist der erste klinisch eingesetzte β -Adrenozeptorenblocker. Er weist keine Selektivität für β_1 -Adrenozeptoren auf. B. Metoprolol und Bisoprolol besitzen eine Substitution in p-Stellung des aromatischen Ringes (grün). Sie erreichen dadurch eine relative β_1 -Selektivität. C. Vasodilatative β -Adrenozeptorenblocker. Bucindolol und Carvedilol besitzen eine zusätzliche α -blockierende Gruppe (blau), die für die Vasodilatation verantwortlich ist. Nebivolol besitzt als einzige Substanz eine symmetrische Doppelstruktur des Phenoxypropanolamins (rot).

Bedeutung einer zusätzlichen Vasodilatation ist unklar. Sie ist theoretisch sinnvoll, da eine zusätzliche Vasodilatation die Nachlast des Herzens senkt und dadurch die direkten negativ inotropen Wirkungen der β -Adrenozeptorenblocker kompensiert werden, so dass die kardiale Leistungsfähigkeit erhalten bleibt. Der Vergleich von Metoprolol und Carvedilol zeigte jedoch, dass in der Langzeittherapie der systemische Gefäßwiderstand unter Carvedilol nicht geringer ist als unter Metoprolol oder Plazebo (Gilbert et al. 1996). Bei herzinsuffizienten Patienten, die mit Carvedilol behandelt wurden, konnte in einer Studie keine funktionell bedeutsame α -Adrenozeptorenblockade nachgewiesen werden (Kubo et al. 2001), so dass insgesamt die zusätzliche Vasodilatation von Carvedilol eher von untergeordneter Bedeutung zu sein scheint. Für alle drei Generationen der β -Adrenozeptorenblocker sind günstige Wirkungen auf die kardiale Funktion nachgewiesen worden (Hall et al. 1995; CIBIS II Investigators and Committees, 1999; Packer et al. 1996 und 2001).

3.2. β_1 -Selektivität

Die Entwicklung der β_1 -selektiven β -Adrenozeptorenblocker stellte einen großen Fortschritt für die Therapie kardiovas-

kulärer Erkrankungen dar. Durch die gleichzeitige Blockade von β_2 -Adrenozeptoren ergeben sich zahlreiche potentielle Probleme, die durch die Verwendung von β_1 -selektiven Substanzen vermieden werden können: 1. eine Verschlechterung von Lungenerkrankungen, bei denen eine bronchiale Hyperreagibilität vorliegt (Tafreshi und Weinacker, 1999), 2. ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien bei Diabetikern (Verschoor et al. 1986), 3. eine Verminderung des peripheren Blutflusses bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Heintzen und Strauer, 1994), 4. eine Verschlechterung des Lipidprofils (Fogari et al. 1990), 5. nachteilige Effekte bei der Initiierung einer β -Adrenozeptorenblockertherapie bei herzinsuffizienten Patienten (Bristow, 2000) sowie 6. eine inadäquate Blutdruckreaktion unter Stressbedingungen (Dishy et al. 2001). Die Verwendung eines β_1 -selektiven Adrenozeptorenblockers kann daher vor allem bei den Patienten von Vorteil sein, die einem erhöhten Risiko für β_2 -vermittelte Nebenwirkungen ausgesetzt sind, wie z.B. Asthmatiker.

Für die Therapie der Herzinsuffizienz ist aus experimentellen Daten ein β_1 -selektiver β -Adrenozeptorenblocker möglicherweise noch effektiver als eine unselektive Substanz: an isolierten Rattenkardiomyozyten führte eine β_1 -adrener-

ge Stimulation zu einer verstärkten Apoptose, die durch eine β_2 -adrenerge Stimulation verhindert werden konnte (Communal et al. 1999). Die Ergebnisse der CELICARD-Studie, die den Einfluss von Celiprolol, welches eine β_2 -adrenerge Stimulation bewirkt, spricht jedoch gegen diese Hypothese, da mit dieser Substanz kein Behandlungsvorteil gefunden wurde (The CELICARD Group 2000).

Es gibt unterschiedliche Daten über die β_1 -Selektivität der einzelnen β -Adrenozeptorblocker in Abhängigkeit davon, was für ein Gewebe, welcher Versuchsaufbau, welche Spezies oder welcher Radioligand für die Bestimmung verwendet wurde. Es ist unklar, welcher der β -Adrenozeptorblocker die höchste β_1 -Selektivität aufweist. In der Literatur gibt es hierzu zum Teil widersprüchliche Angaben. Meist werden aber Nebivolol und Bisoprolol genannt. Für Bisoprolol wurde in mehreren Studien eine hohe β_1 -Selektivität belegt, die die β_1 -Selektivität von Metoprolol und Atenolol weit übertrifft (Schnabel et al. 2000; Smith and Teitler 1999). Das relativ neu entwickelte Nebivolol, ein β -Adrenozeptorblocker der dritten Generation, hat jedoch in tierexperimentellen Studien (Van de Water et al. 1988) und an rekombinanten menschlichen β -Adrenozeptoren (Pauwels et al. 1991) eine einzigartige β_1 -Selektivität aufgezeigt. Eine höhere β_1 -Selektivität von Nebivolol im Vergleich zu Bisoprolol und Metoprolol konnte von unserer Arbeitsgruppe in Untersuchungen mit den Radioliganden [125 I]Iodocyanopindolol und [3 H]CGP 12.177 an menschlichem Myokardgewebe bestätigt werden, in denen Nebivolol etwa 3,5-fach β_1 -selektiver war als Bisoprolol und etwa 11-fach β_1 -selektiver als Metoprolol (Brixius et al. 2001; Bundkirchen et al. 2003a).

In einer kürzlich durchgeführten Studie an freiwilligen Probanden konnte zudem nachgewiesen werden, dass β_2 -vermittelte Wirkungen (Serum-Kaliumspiegel, Insulinkonzentration und Glucosekonzentration nach β_2 -adrenerger Stimulation durch Terbutalin-Infusion) nach Einnahme von Nebivolol weniger stark ausgeprägt waren als nach Einnahme von Bisoprolol (Nuttall et al. 2003).

Insgesamt ist somit davon auszugehen, dass Nebivolol die höchste β_1 -Selektivität der zur Zeit klinisch eingesetzten β -Adrenozeptorenblocker auch am menschlichen Myokard aufweist.

Die β_1 -Selektivität (berechnet als Ratio $K_i(\beta_2)/K_i(\beta_1)$) von Nebivolol betrug in [3 H]CGP 12.177-Bindungsstudien 46.1 (Bundkirchen et al. 2003a). Der experimentelle β -Adrenozeptorblocker CGP 20.712A hatte im Vergleich jedoch noch eine viel höhere β_1 -Selektivität (β_1 -Selektivität: 812). Diese Ergebnisse legen nahe, dass selbst Nebivolol einen Teil der β_2 -Adrenozeptoren blockiert. Dennoch gibt es viele Hinweise, dass die β_1 -Selektivität eines β -Adrenozeptorblockers von klinischer Relevanz ist. So zeigte sich in Studien, bei denen die β -Adrenozeptorblocker-induzierte Lungenfunktionsbeeinträchtigung bei normalen Patienten (Mohammed et al. 1991) und bei Patienten mit leichtem Asthma bronchiale (Cazolla et al. 2000) untersucht wurden, nur ein geringer negativer Einfluss von Nebivolol. Die verminderte Bronchokonstriktion durch β_1 -selektive β -Adrenozeptorblocker im Vergleich zu unselektiven β -Adrenozeptorblockern konnte auch in Tierversuchen gezeigt werden (De Clerk et al. 1989). Auch für die Therapie mit β -Adrenozeptorblockern bei Patienten mit Diabetes mellitus ist die β_1 -Selektivität von Bedeutung. So gibt es keine Belege dafür, dass bei Verwendung β_1 -selektive β -Adrenozeptorblocker die Gegenregulation bei Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus beeinträchtigt wird (UK Prospective Diabetes Study Group 1998; Sawicki und Siebenhofen 2001).

Die Entwicklung von β_1 -selektiven β -Adrenozeptorblockern hat dazu geführt, dass bei Diabetes mellitus oder bei leichter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung die β -Adrenozeptorblockertherapie nicht mehr als absolut kontraindiziert angesehen werden muss.

3.3. Intrinsic sympathomimetic Activity

Die intrinsische sympathomimetische Aktivität ist die Eigenschaft einiger β -Adrenozeptorblocker, bei niedriger Agonistenkonzentration (physiologisch z.B. im Schlaf) selbst als Agonist wirksam zu sein, wohingegen bei höherer Agonistenkonzentration (z. B. unter Stressbedingungen) eine antagonistische Wirkung dominiert. Eine intrinsische sympathomimetische Aktivität erscheint zunächst bei der Herzinsuffizienz des Menschen von Vorteil zu sein, da die kardiale Kontraktilität durch eine intrinsische Aktivität am Rezeptor weniger stark beeinflusst wird. Dass diese theoretische Überlegung nicht zutrifft zeigte sich darin, dass eine große Studie mit Xamoterol vorzeitig abgebrochen werden musste, da eine erhöhte Mortalität bei den Patienten in der Verumgruppe auftrat. Diese Übersterblichkeit wurde auf eine angehobene Herzfrequenz unter Ruhebedingungen, also auf eine funktionell bedeutsame intrinsische sympathomimetische Aktivität zurückgeführt (The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group 1990). Die intrinsische sympathomimetische Aktivität von Xamoterol konnte auch *in vitro* bestätigt werden (Böhm et al. 1990b; Schwinger et al. 1990b).

Auch mit dem β -Adrenozeptorblocker Celiprolol, der eine β_2 -adrenerge Stimulation bewirkt, konnten keine günstigen Wirkungen bei der Herzinsuffizienz des Menschen gefunden werden (The CELICARD Group 2000). Ob die fehlende Wirksamkeit von Bucindolol bei der Herzinsuffizienz des Menschen (The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators 2001) ebenfalls auf eine intrinsische Aktivität dieser Substanz beruht ist unklar (Hershberger et al. 1990; Sederberg et al. 2000; Maack et al. 2000; Brixius et al. 2001).

Auch in einer Studie mit Milrinon, einem Phosphodiesterasehemmer konnte gezeigt werden, dass eine Stimulation des cAMP-Adenylatzyklasesystems in der Langzeittherapie der Herzinsuffizienz von Nachteil für den Patienten ist (Packer et al. 1991). Somit ist insgesamt davon auszugehen, dass eine intrinsische sympathomimetische Aktivität von β -Adrenozeptorblocker deletäre Auswirkungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz hat und somit diese β -Adrenozeptorblocker nicht verwendet werden sollten.

3.4. Inverse Agonismus

Der inverse Agonismus ist die Eigenschaft eines β -Adrenozeptorblockers, intrinsisch aktivierte β -Adrenozeptoren, also solche β -Adrenozeptoren, die bereits ohne agonistische Stimulation an das G_s -Protein koppeln, in einen inaktiven Zustand zu überführen (Bond et al. 1995; Milligan et al. 1995). Es wurde kürzlich aber auch postuliert, dass inverse Agonisten ihre negativ inotrope Wirkung über eine vermehrte Ankopplung der β_2 -Adrenozeptoren an G_i -Proteine vermitteln (Gong et al. 2002).

Man unterscheidet β -Adrenozeptorblocker mit ausgeprägtem inversen Agonismus wie Metoprolol von solchen mit geringer ausgeprägtem wie Carvedilol und weitgehend fehlendem inversen Agonismus wie Bucindolol (Yoshikawa et al. 1996; Maack et al. 2000) oder Nebivolol (Bundkirchen et al. 2003b). Es wurde beobachtet, dass β -Adrenozeptorblocker, die einen ausgeprägten inversen Agonismus auf-

weisen, bei der Therapie zu einer „Up“-Regulation von β_1 -Adrenozeptoren führen, wohingegen solche mit schwach ausgeprägtem inversen Agonismus keine „Up“-Regulation hervorrufen (Milligan et al. 1995). Die klinische Bedeutung des inversen Agonismus ist zur Zeit noch unklar. Der theoretischen Überlegung, dass mit einem β -Adrenozeptorblocker mit geringem inversen Agonismus in der Anfangsphase der Therapie eine bessere Toleranz und Verträglichkeit erzielt werden kann, steht gegenüber, dass durch einen β -Adrenozeptorblocker mit starkem inversen Agonismus eine komplettere adrenerge Blockade erzielt wird. Ebenso ist unklar, ob die „Up“-Regulation der β -Adrenozeptoren, die unter β -Adrenozeptorblockade mit einem starken inversen Agonist auftritt, von Vorteil ist oder ob es dies mit einem schwachen inversen Agonisten zu vermeiden gilt (Milligan et al. 1995). Für beide Gruppen von β -Adrenozeptorblockern konnten allerdings bei der Herzinsuffizienz des Menschen gute Erfolge erzielt werden (Packer et al. 2001; MERIT-HF Study Group, 1999).

4. Rationale für eine Therapie mit β -Adrenozeptorblockern

4.1. Senkung der Herzfrequenz

Das nicht insuffiziente Herz reagiert bei einer Steigerung der Herzfrequenz mit einer Zunahme der Kontraktionskraft (Bowditch 1871). Am insuffizienten menschlichen Myokard findet sich jedoch eine negative Kraft-Frequenz-Beziehung (Mulieri et al. 1992; Schwinger et al. 1992). Durch eine Senkung der Herzfrequenz, wie sie durch eine Therapie mit β -Adrenozeptorblockern erreicht wird, kann somit die Kontraktionskraftentwicklung insuffizienter Herzen verbessert werden. Des Weiteren kann durch eine antitachykardie Wirkung der Sauerstoff- und Energiebedarf des Herzmuskels gesenkt werden, wodurch eine funktionelle Energiereserve geschaffen wird. Eine ältere Metaanalyse über die Anwendung von β -Adrenozeptorblockern nach Myokardinfarkt zeigte, dass die Senkung der Mortalität von ihrem Ausmaß her gut mit der medikamentös induzierten Abnahme der Herzfrequenz korreliert (Kjekshus 1986). In Experimenten mit Hunden, die eine Herzinsuffizienz aufgrund einer Mitralinsuffizienz aufwiesen, konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der Pumpfunktion unter β -adrenerger Blockade durch eine schrittmacherinduzierte Tachykardie verhindert wurde (Nagatsu et al. 2000).

4.2. Schutz vor toxischen Katecholaminen

Eine übermäßige Stimulation des sympathoadrenergen Systems bewirkt eine direkte kardiotoxische Wirkung. Dies konnte in vielen Tiermodellen nachgewiesen werden. So induziert Noradrenalin an adulten Rattenkardiomyozyten DNA-Strangbrüche und führt zur Apoptose. Diese Wirkung kann durch β_1 - und β_2 -adrenerge Blockade, nicht aber durch α -adrenerge Blockade verhindert werden (Communal et al. 1998). Ähnliche kardiotoxische Wirkungen zeigten sich in transgenen Mäusen, bei denen das sympathoadrenerge System permanent stimuliert ist wie nach Überexpression des menschlichen β_1 -Adrenozeptors (Engelhardt et al. 1999) und nach Überexpression des G_{α_s} -Proteins (Iwase et al. 1996).

4.3. Fehlende „Down“-Regulation der β -Adrenozeptoren

Am Vorhofmyokard finden sich mehr β -Adrenozeptoren als für die Übermittlung einer maximalen β -adrenergen Antwort nötig wären (so genannte „spare receptors“). Am linksventri-

kulärem Myokard hingegen finden sich keine „spare receptors“, so dass eine Abnahme der Anzahl an β -Adrenozeptoren direkt mit einer Abnahme der maximalen β -adrenergen Antwort verbunden ist (Schwinger et al. 1990a und 1991). Es konnte gezeigt werden, dass unter der Therapie mit β -Adrenozeptorblockern die „Down“-Regulation der β -Adrenozeptoren verhindert werden kann (Sigmund et al. 1996). Damit stehen dem Myokard vermehrt β -Adrenozeptoren für die Kontraktionskraftentwicklung zur Verfügung, das Myokard hat dann eine erneut nutzbare kontraktile Reserve. Dem steht jedoch gegenüber, dass unter der Therapie mit Carvedilol, dessen Wirksamkeit bei Herzinsuffizienz gut belegt ist eine „Up“-Regulation der β -Adrenozeptoren im Gegensatz zu Metoprolol ausbleibt, so dass eine herausragende Bedeutung dieses Mechanismus für die β -Adrenozeptorblockerwirkung fraglich scheint (Gilbert et al. 1996).

4.4. Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Die Hemmung der β_1 -vermittelten Renin-Ausschüttung durch β -Adrenozeptorblocker könnte von Bedeutung für den therapeutischen Erfolg sein. So zeigte sich in einer Studie, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel effektiv mit einem β -Adrenozeptorblocker gesenkt werden können. In dieser kleinen Studie war die Therapie mit einem β -Adrenozeptorblocker bezüglich der Senkung von Angiotensin I und Angiotensin II sogar effektiver als die Therapie mit ACE-Hemmern (Campbell et al. 2001). Vor diesem Hintergrund wurde die CIBIS-III-Studie initiiert, in der geprüft werden soll, ob bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die in den letzten drei Monaten keine Therapie mit ACE-Hemmern und/oder β -Adrenozeptorblockern erhalten haben, eine Anfangsbehandlung mit dem β -Adrenozeptorblocker Bisoprolol im Vergleich zu dem ACE-Hemmer Enalapril vor der Behandlung mit der Kombination beider Arzneimittel vergleichbar (nicht unterlegen) ist.

4.5. Günstige Wirkung auf Remodeling und Myokardstruktur

Es ist bekannt, dass die chronische sympathoadrenerge Stimulation einen Einfluss auf die Genexpression der Kardiomyozyten hat. Die Grundlage hierfür ist mit der Existenz von cAMP-abhängigen Genen in menschlichen Myokard gegeben (Hajjar et al. 1998). So kommt es innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Therapie mit β -Adrenozeptorblockern zu einer Abnahme des pathologischen Remodelings (Abnahme der Wanddicke, Abnahme der Myokardmasse, Abnahme der relativen Mitralinsuffizienz) (Bristow 2000; Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group 1995; Hall et al. 1995). Es konnte auch bereits gezeigt werden, dass durch eine β -Adrenozeptorblockade eine herzinsuffizienzbedingte fetale Genexpression rückgängig gemacht werden konnte (Lowe et al. 2002).

4.6. Antioxidative Wirkungen

Für Carvedilol (Nakamura et al. 2002) und Nebivolol (Troost et al. 2000; Janssen et al. 1999 und 2001) würden zusätzliche antioxidative Wirkungen beschrieben, die sich günstig auf die Funktion der Kardiomyozyten bei der Herzinsuffizienz auswirken sollen.

Wegen ihrer komplexen Wirkweise lässt sich die Frage nach dem Wirkmechanismus der β -Adrenozeptorblocker

in der Therapie der Herzinsuffizienz wahrscheinlich nicht mit einem Satz beantworten. Dies kann man in gleicher Weise für die Therapie der arteriellen Hypertonie sagen. So findet man in einem bedeutsamen medizinischen Wörterbuch über die Wirkungsweise der β -Adrenozeptorblocker: „Mechanismus der antihypertensiven Wirkung bisher nicht völlig geklärt“ (Psyhyrembel 1998). Diese Erkenntnis unterstreicht die Notwendigkeit, die Wirkmechanismen der β -Adrenozeptorblocker auch auf molekularer Ebene weiter zu untersuchen.

5. Ergebnisse aus klinischen Studien

Die Notwendigkeit hoher Katecholaminspiegel zur Aufrechterhaltung einer erforderlichen Pumpleistung des Herzens wurde in den 1970er Jahren zum ersten Male in Frage gestellt, als erstaunlicherweise klinische Daten einen Benefit der β -Adrenozeptorblockertherapie in der Behandlung der Herzinsuffizienz zeigten (Waagstein et al. 1975). Eine Vielzahl von Untersuchungen mit β -Adrenozeptorblockern bei mittel- bis höhergradiger Herzinsuffizienz wurden in der Folge durchgeführt (Binkley et al. 1986; Engelmeier et al. 1985; Olsen et al. 1995; Woodley et al. 1991; Cleland et al. 1996). Bei den meisten Studien konnte eine Verbesserung der Symptomatik und der hämodynamischen Parameter der Patienten gefunden werden (Andersson et al. 1991; Binkley et al. 1986; Fowler, 1993; Gilbert et al. 1990; Vedin und Wilhelmsson, 1985; Waagstein et al. 1993). Lange unklar blieb jedoch die Frage ob durch eine Therapie mit β -Adrenozeptorblockern die Mortalität herzinsuffizienter Patienten beeinflusst werden kann. Die US Carvedilol Studies, eine Meta-Analyse von vier doppelblinden, randomisierten und plazebokontrollierten Einzelstudien (MOCHA, PRECISE, MILD und SEVERE) (Packer et al. 1996) sowie die Australia/New Zealand Heart Failure Trials (Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group 1997) zeigte eine deutliche Mortalitätssenkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Carvedilol behandelt wurden. Des Weiteren wurden zwei große Einzelstudien veröffentlicht, die eine hochsignifikante Mortalitätssenkung bei der Therapie der symptomatischen Herzinsuffizienz mit den β_1 -selektiven Substanzen Bisoprolol (CIBIS II Investigators and Committees 1999) und Metoprolol (MERIT-HF Study Group 1999) zeigten. Auch für Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz (NYHA IV) ist der Benefit einer Therapie mit β -Adrenozeptorblockern belegt (Packer et al. 2001).

Überraschenderweise wurde eine weitere große Studie, die mit der Substanz Bucindolol durchgeführt wurde abgebrochen, da eine signifikante Mortalitätssenkung im Gegensatz zu den oben genannten Studien nicht beobachtet werden konnte (The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators 2001). Als Grund für dieses Ergebnis werden ein hoher Anteil an schwarzen Patienten diskutiert, da sich in dieser Population sogar eine Übersterblichkeit gezeigt hatte. Dem gegenüber steht jedoch, dass Carvedilol auch in diesem Patientenkollektiv einen klaren Nutzen zeigte (Yancy et al. 2001). Als weiterer Grund für die fehlende Effektivität von Bucindolol wird eine intrinsische sympathomimetische Aktivität von Bucindolol diskutiert (Bristow, 2000; Maack et al. 2000). Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass Bucindolol in der Lage ist, eine agonistische Aktivität über den mutmaßlichen β_4 -Adrenozeptor zu vermitteln (Bundkirchen et al. 2002).

Es gibt bislang nur eine abgeschlossene Studie über einen Vergleich von β -Adrenozeptorblockern untereinander. Die kürzlich veröffentlichte COMET-Studie, die die β -Adreno-

zeptorblocker Metoprolol und Carvedilol vergleicht (Poole-Wilson et al. 2003), zeigte ein verbessertes Überleben unter Carvedilol (das mittlere Überleben der Patienten war durch Carvedilol im Vergleich zu Metoprololtratartrat um 1.4 Jahre verlängert). Allerdings wurde Metoprolol in dieser Studie mit 100 mg/die in einer Zieldosierung eingesetzt, für die bereits in einer früheren Studie kein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte (Waagstein et al. 1993). Zudem wurde in dieser Studie nicht die in MERIT-HF genutzte langsam freisetzende Galenik des Metoprololsuccinat sondern Metoprololtratartrat verwendet. Aus COMET ist somit zu folgern, dass β -Adrenozeptorblocker nur in hohen Dosierungen (Vergleiche MERIT-HF Study Group, 1999; Tab. 2) prognoseverbessernd wirken. Die COMET-Studie wird zur Zeit kontrovers diskutiert.

6. Klinische Praxis

Angesichts der Tatsache, dass für kein anderes Medikament der Nutzen bei der symptomatischen Herzinsuffizienz so gut belegt ist wie für die β -Adrenozeptorblocker, erhalten zu wenige (nicht einmal 50%) Patienten mit Herzinsuffizienz einen β -Adrenozeptorblocker. In einer neusten Europa-weiten Erhebung wurden nur 36.9% der herzinsuffizienten Patienten mit einem β -Adrenozeptorblocker behandelt (The Study Group of Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology 2003). Dies mag zum Teil auch darauf zurückzuführen sein, dass noch immer das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer COPD (ohne bronchiale Hyperreagibilität) von vielen Ärzten fälschlicherweise als absolute Kontraindikation für eine β -Adrenozeptorblocker Therapie angesehen wird.

Als Kontraindikation müssen eine bedeutsame Hypotension, eine bradykarde Herzrhythmusstörung und höhergradige AV-Blockierungen (II° und III°), ein Sick Sinus Syndrom, sowie eine obstruktive Atemwegserkrankung mit bronchialer Hyperreagibilität (Asthma bronchiale, COPD/Asthma-Mischkollektiv) angesehen werden. Tabelle 1 informiert über die möglichen Nebenwirkungen der β -Adrenozeptorblocker-Therapie.

Wichtig ist zudem, dass die Therapie nur bei klinisch stabiler Herzinsuffizienz (keine Dekompensation in den letzten zwei Wochen, kein akut gesteigerter Diuretikabedarf) eingeleitet werden darf.

In Tabelle 2 sind die in Studien verwendeten Anfangs- und Zieldosierungen der β -Adrenozeptorblocker angegeben. Diese Dosierungen können als Richtlinie für den klinischen Alltag hilfreich sein.

Die Dosierung der β -Adrenozeptorblocker (initial etwa ein Zehntel der Zieldosis) sollte alle zwei Wochen bis zum Erreichen der Zieldosis (bei klinischer Stabilität) gesteigert werden. Wenn ein Patient die Dosissteigerung nicht verträgt, kann zunächst ohne Probleme die Dosierung reduziert werden und nach einigen Wochen eine erneute Dosissteigerung ausgetestet werden. Die Therapie-

Tabelle 1: Wesentliche Nebenwirkungen der β -Adrenozeptorblocker

Hypotension
Bradykardie
AV-Blockierungen
Bronchialobstruktion
Müdigkeit
Verschlechterung eines Raynaud-Phänomens/einer pAVK
Verschlechterung einer Psoriasis/eines Lichen rubers

Tabelle 2: Anfangs- und Zieldosierungen der β -Adrenozeptorblocker in klinischen Studien

Studie	MERIT-HF (MERIT-HF, 1999)	CIBIS II (CIBIS II, 1999)	SENIORS* (Shibata et al. 2002)	COPERNICUS (Packer et al. 2001)
Substanz	Metoprolol-CR/XL (Belok-zok [®])	Bisoprolol (Concor [®])	Nebivolol (Nebilet [®])	Carvedilol (Dilatrend [®])
Anfangsdosierung	12,5 mg 1 \times die	1,25 mg 1 \times die	2,5 mg 1 \times die	3,125 mg 2 \times die
Zieldosierung	200 mg 1 \times die	10 mg 1 \times die	10 mg 1 \times die	25 mg 2 \times die

Die Handelsnamen beziehen sich jeweils auf die in der Studie verwendete Medikation. die: täglich; kg: Kilogramm Körpergewicht; *: die SENIORS Studie ist eine noch nicht abgeschlossene Studie.

einleitung bei schwerstgradig herzinsuffizienten Patienten (NYHA IV) sollte möglichst unter stationären Bedingungen erfolgen.

In der Phase der Therapieeinleitung und der Dosistitration ist es wichtig, dem Patienten zu vermitteln, dass eine initiale Verschlechterung des Befindens auftreten kann. Insbesondere treten häufig systolische Blutdruckwerte von 90–100 mmHg auf, die mit allgemeiner Müdigkeit und Abgeschlagenheit einhergehen. Eine Verbesserung der Symptomatik und der objektivierbaren hämodynamischen Parameter sind jedoch nach etwa drei Monaten zu erwarten.

7. Schlussfolgerungen

Plazebokontrollierte Studien haben eindeutig belegt, dass herzinsuffiziente Patienten zwingend eine Therapie mit einem β -Adrenozeptorblocker erhalten sollen, da sowohl die Symptomatik verbessert, als auch die Mortalität gesenkt werden kann (Packer et al. 1996; Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group 1997; CIBIS II Investigators and Committees 1999; MERIT-HF Study Group 1999). Auch für Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz (NYHA IV) ist der Benefit einer Therapie mit β -Adrenozeptorblockern belegt (Packer et al. 2001).

Trotz großer Unterschiede in spezifischen Eigenschaften von β -Adrenozeptorblockern (z. B. β_1 -Selektivität, inverser Agonismus) gibt es keine abgeschlossene Vergleichsstudie, die die Verwendung eines spezifischen β -Adrenozeptorblockers nahelegen würde. In der COMET-Studie (Poole-Wilson et al. 2002) wurde Metoprolol in einer signifikant niedrigeren Dosierung gegeben, als in der MERIT HF-Studie (MERIT-HF Study Group 1999). Einzig sicher ist, dass keiner der verwendeten β -Adrenozeptorblocker agonistische Eigenschaften aufweisen sollte, da dies mit einer Verschlechterung der Langzeitprognose einhergeht (The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group, 1990; The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators 2001).

Die Auswahl einer spezifischen Substanz kann zum jetzigen Zeitpunkt also nur aufgrund theoretischer Überlegungen erfolgen. So scheint es sinnvoll zu sein, bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer COPD einen β_1 -selektiven β -Adrenozeptorblocker (wie Bisoprolol oder Nebivolol) einzusetzen, wohingegen Patienten mit starker Einschränkung der Pumpfunktion theoretisch von einer Substanz mit schwachem inversen Agonismus (wie Carvedilol oder Nebivolol), insbesondere in der Initialisierungsphase profitieren sollten.

Literatur

Andersson B, Blomström-Lundquist C, Hedner T, Waagstein F (1991) Exercise hemodynamics and myocardial metabolism during long-term beta-adrenergic blockade in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 18: 1059–1066.
 Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group (1995) Effects of carvedilol, a vasodilator- β -blocker, in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Circulation* 92: 212–218.
 Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group (1997) Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 349: 375–380.

Binkley PF, Lewke RF, Lima JJ, Ai Awwa A, Unverferth VC, Leier V (1986) Hemodynamic-inotropic response to beta-blocker with intrinsic sympathomimetic activity in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 74: 1390–1398.
 Böhm M, Beukelmann D, Brown L, Feiler G, Lorenz B, Näbauer M, Kemkes B, Erdmann E (1988) Reduction of beta-adrenoceptor density and evaluation of positive inotropic responses in isolated, diseased human myocardium. *Eur Heart J* 9: 844–852.
 Böhm M, Gierschik P, Schnabel P, Erdmann E (1990a) Myocardial beta-adrenoceptors and inhibitory G-proteins in myocardial biopsies and in explanted hearts from patients with dilated cardiomyopathy. *Cardioscience* 1: 109–117.
 Böhm M, Mittmann C, Schwinger RHG, Erdmann E (1990b) Effects of xamoterol on inotropic and lusitropic properties of the human myocardium and on adenylate cyclase activity. *Am Heart J* 120: 1381–1392.
 Bond RA, Leff P, Johnson TD, Milano CA, Rockman HA, Mc Minn TR, Apparsundaram S, Hyek MF, Kenakin TP, Allen LF, Lefkowitz RJ (1995) Physiological effects of inverse agonists in transgenic mice with myocardial overexpression of the β_2 -adrenoceptor. *Nature* 374: 272–276.
 Bowditch HP (1871) Über die Eigentümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. *Ber Sächs Ges (Akad) Wiss*: 652–689.
 Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DE, Stinson EB (1982) Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in the failing human hearts. *N Engl J Med* 302: 205–211.
 Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, Zera P, Menlove R, Shah P, Jamieson S (1986) Beta₁- and beta₂-adrenergic receptor subpopulation in nonfailing and failing human myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta₁-receptor downregulation in heart failure. *Circ Res* 59: 297–309.
 Bristow MR (2000) β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 10: 558–569.
 Brixius K, Bundkirchen A, Böck B, Mehlhorn U, Schwinger RHG (2001) Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 133: 1330–1338.
 Brodde OE, Zerkowski HE, Doetsch N, Motomura S, Khamssi S, Michel MC (1989) Myocardial betaadrenoceptor changes in heart failure: concomitant reduction in beta₁- and beta₂-adrenoceptor function related to the degree of heart failure in patients with mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 14: 323–331.
 Broeders MA, Doevendans PA, Bekkers BC, Bronsauer R, van Gorsel E, Heemskerck JW, Egbrink MG, van Breda E, Reneman RS, van Der Zee R (2000) Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2)-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production. *Circulation* 102: 677–684.
 Bundkirchen A, Brixius K, Böck B, Schwinger RHG (2002) Bucindolol exerts agonistic activity on the propranolol-insensitive state of β_1 -adrenoceptors in human myocardium. *J Pharmacol Exp Ther* 300: 794–801.
 Bundkirchen A, Brixius K, Böck B, Nguyen Q, Schwinger RHG (2003a) β_1 -Adrenoceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. A comparison of [³H]CGP 12.177 and [¹²⁵I]iodocyanopindolol binding studies. *Eur J Pharmacol* 460: 16–26.
 Bundkirchen A, Nguyen Q, Brixius K, Böck B, Mehlhorn U, Schwinger RHG (2003b) Lack of inverse agonistic activity of nebivolol, its d- and l-enantiomers and of in vivo metabolized nebivolol in human myocardium. *Eur J Pharmacol* 476: 97–105.
 Campbell DJ, Aggarwal A, Esler M, Kaye D (2001) Beta-blockers, angiotensin II, and ACE inhibitors in patients with heart failure. *Lancet* 358: 1609–1610.
 Cazolla M, Noschese P D'Amato M, D'Amato G (2000) Comparison of the effects of single oral doses of nebivolol and celiprolol on airways patients with mild asthma. *Chest* 118:1322–1326.
 Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG (1965) Catecholamine secretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Med* 39: 442–51.

- CIBIS II Investigators and Committees (1999) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): A randomized trial. *Lancet* 353: 9–13.
- Cleland J, Bristow MR, Erdmann E, Remme W, Swedberg K, Waagstein F (1996) Beta-blocking agents in heart failure. *Eur Heart J* 17: 1629–1639.
- Cockcroft JR, Chowiecnyk PJ, Brett SE, Chen CP, Dupont AG, Van Nueten L, Wooding SJ, Ritter JM (1995) Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 274: 1067–1071.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T (1984) Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311: 819–823.
- Communal C, Singh K, Seweryn DB, Colucci WS (1999) Opposing effects of β_1 - and β_2 -adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis. Role of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Circulation* 100: 2210–2212.
- Danielsen W, v der Leyen H, Meyer W, Neumann J, Schmitz W, Scholz H, Starbatty J, Stein B, Döring V, Kalmar P (1989) Basal and isoprenaline-stimulated cAMP content in failing versus nonfailing human cardiac preparations. *J Cardiovasc Pharmacol* 14: 171–173.
- De Clerk F, Van Gorp L, Loots W, Janssen PA (1989) Different effects of nebivolol, atenolol and propranolol on heart rate and on bronchoconstrictor responses to histamine in guinea-pig. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 298: 230–236.
- Dishy V, Sofowora GG, Xie HG, Kim RB, Byrne DW, Stein CM, Wood AJ (2001) The effect of common polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on agonist-adrenoceptor-mediated vascular desensitization. *N Engl J Med* 345: 1030–1035.
- Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, Lohse MJ (1999) Progressive hypertrophy and heart failure in β_1 -adrenergic receptor transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 7059–7064.
- Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R, Rad N, Scanlon PJ, Gunnar RM (1985) Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 72: 536–546.
- Feldman AM, Cates AE, Veazey WB, Hershberger RE, Bristow MR, Baughman KL, Baumgartner WA, Van Dop C (1988) Increase of the 40,000-mol wt pertussis toxin substrate (G protein) in the failing human heart. *J Clin Invest* 82: 189–197.
- Ferguson DW, Berg WJ, Sandes JS (1990) Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct neurographic recordings. *J Am Coll Cardiol* 16: 1125–1134.
- Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, Poletti L, Lazzari P, Pasotti C, Corradi L (1990) Beta-adrenoceptor antagonist effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and the lipid status before treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 16(Suppl 5): S76–80.
- Fowler MB (1993) Beta-blockers in heart failure: potential of carvedilol. *J Hum Hypertens* 7: 62–67.
- Freedman NJ, Liggett SB, Drachman DE, Pei G, Caron MG, Lefkowitz RJ (1995) Phosphorylation and desensitization of the human β -adrenergic receptor: involvement of G protein-coupled receptor kinases and cAMP-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 270: 17953–17961.
- Gaal K, Mozes T, Rohla M (1979) The role of beta receptors in the regulation of renin release. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 54: 295–302.
- Gaffney TE, Braunwald E (1963) Importance of adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 34: 320–324.
- Gauthier C, Tavernier G, Charpentier F, Langin D, Le Marec H (1996) Functional beta₃-adrenoceptor in human heart. *J Clin Invest* 98: 556–562.
- Gauthier C, Leblais V, Kobzik L, Trochu J-N, Khandoudi N, Bril A, Balligand JL, Le Marec H (1998) The negative inotropic effect of β_3 -adrenoceptor stimulation is mediated by activation of a nitric oxide synthase pathway in human ventricle. *J Clin Invest* 102: 1377–1384.
- Gauthier C, Tavernier G, Trochu JN, Leblais V, Laurent K, Lagin D, Escande D, Le Marec H (1999) Interspecies Differences in the Cardiac Negative Inotropic Effects of β_3 -Adrenoceptor Agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 290: 687–693.
- Gauthier C, Langin D, Balligand JL (2000) β_3 -Adrenoceptors in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci* 21: 426–431.
- Gilbert EM, Anderson JL, Deitchman D, Yanowitz FG, O'Connell JB, Renlund DG, Bartholomew M, Mealey PC, Larrabee P, Bristow MR (1990) Long-term beta-blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo. *Am J Med* 88: 223–229.
- Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, Larrabee P, Bristow MR (1996) Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 94: 2817–2825.
- Gong H, Sun H, Koch WJ, Rau T, Eschenhagen T, Ravens U, Heubach JF, Adamson DL, Harding SE (2002) Specific beta(2)AR blocker ICI 118,551 actively decreases contraction through a G(i)-coupled form of the beta(2)AR in myocytes from failing human heart. *Circulation* 105: 2497–2503.
- Hajjar RJ, Muller FU, Schmitz W, Schnabel P, Böhm M (1998) Molecular aspects of adrenergic signal transduction in cardiac failure. *J Mol Med* 76: 747–755.
- Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ (1995) Time course of improvement in left ventricular function, mass, and geometry in patients with congestive heart failure treated with β -adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 25: 1154–1161.
- Heintzen MP, Strauer BE (1994) Peripheral vascular effects of beta-adrenoceptor antagonist. *Eur Heart J* 15(Suppl C): 2–7.
- Hershberger RE, Wynn JR, Sundberg L, Bristow MR (1990) Mechanisms of action of bucindolol in human ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 15: 959–967.
- Inglese J, Freedman NJ, Koch WJ, Lefkowitz RJ (1993) Structure and mechanism of the G protein-coupled receptor kinases. *J Biol Chem* 268: 23735–23738.
- Iwase M, Bishop SP, Uechi M, Vatner DE, Shannon RP, Kudej RK, Wight DC, Wagner TE, Ishikawa Y, Homcy CJ, Vatner SF (1996) Adverse effects of chronic endogenous sympathetic drive induced by cardiac Gas overexpression. *Circ Res* 78: 517–524.
- Janssen PM, Zeitz O, Hasenfuss G (1999) Transient and sustained impacts of hydroxyl radicals on sarcoplasmic reticulum function: protective effects of nebivolol. *Eur J Pharmacol* 366: 223–232.
- Janssen PML, Zeitz O, Rahman A, Hasenfuss G (2001) Protective role of nebivolol in hydroxyl radical induced injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 38(Suppl 3): S17–23.
- Kaumann AJ, Molenaar P (1997) Modulation of human cardiac function through 4 β -adrenoceptor populations. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 355: 667–681.
- Kaumann AJ, Preitner F, Sarsero D, Molenaar P, Revelli JP, Giacobino JP (1998) (–)-CGP 12177 causes cardiostimulation and binds to cardiac putative β_4 -adrenoceptors in both wild-type and β_3 -adrenoceptor knockout mice. *Mol Pharmacol* 53: 670–675.
- Kaumann AJ, Engelhardt S, Hein L, Molenaar P, Lohse M (2001) Abolition of (–)-CGP 12.177-evoked cardiostimulation in double β_1/β_2 -adrenoceptor knockout mice. Obligatory role of β_1 -adrenoceptors for putative β_4 -adrenoceptor pharmacology. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 363: 87–93.
- Kjekshus JK (1986) Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 57: 43F–49F.
- Kompa AR, Summers RJ (1999) Desensitization and resensitization of β_1 - and putative β_4 -adrenoceptor mediated responses occur in parallel in a rat model of cardiac failure. *Br J Pharmacol* 128: 1399–1406.
- Kubo T, Azevedo ER, Newton GE, Parker JD, Floras JS (2001) Lack of evidence for peripheral alpha(1)-adrenoceptor blockade during long-term treatment of heart failure with carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 38: 1463–1469.
- La Rosée K, Huntgeburth M, Rosenkranz S, Schnabel P (2003) Arg389Gly-Polymorphism des β_1 -Adrenozeptors: Unterschiedliche Effekte von Metoprolol in Abhängigkeit vom Genotyp. *Z Kardiol* 92-(Suppl 1): A1631.
- Lowe BD, Gilbert EM, Abraham WT, Minobe WA, Larrabee P, Ferguson D, Wolfel EE, Lindenfeld J, Tsvetkova T, Robertson AD, Quaipe RA, Bristow MR (2002) Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *New Engl J Med* 346: 1357–1365.
- Maaack C, Flesch M, Höper A, Cremers B, Südkamp M, Böhm M (2000) Different intrinsic activities of bucindolol, carvedilol and metoprolol in human failing myocardium. *Br J Pharmacol* 30: 1131–1139.
- Malinowska B, Schlicker E (1996) Mediation of the positive chronotropic effects of CGP 12177 and cyanopindolol in the pithed rat by atypical β -adrenoceptors, different from β_3 -adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 117: 943–949.
- Mason DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB (1999) A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta₁-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 274: 12670–12674.
- MERIT-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 353: 2001–2007.
- Milligan G, Bond RA, Lee M (1995) Inverse agonism: pharmacological curiosity or potential therapeutic strategy. *Trends Pharmacol Sci* 16: 10–13.
- Mohammed AF, Hulks NC, Thomson NC, Gould SE (1991) Effects of nebivolol, atenolol and propranolol on airway β -adrenergic responsiveness in normal subjects. *Drug Invest* 3(Suppl I): 196–198.
- Moniotte S, Kobzik L, Feron O, Trochu JN, Gauthier C, Balligand J (2001) Upregulation of beta(3)-adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation* 103: 1649–1655.
- Mulieri LA, Hasenfuß G, Leavitt B, Allen PD, Alpert NR (1992) Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation* 85: 1743–1750.
- Nagatsu M, Spinale FG, Koide M, Tagawa H, DeFreitas G, Cooper G 4th, Caraballo BA (2000) Bradycardia and the role of beta-blockade in the amelioration of left ventricular dysfunction. *Circulation* 101: 653–659.

- Nakamura K, Kusano K, Nakamura Y, Kakishita M, Ohta K, Nagase S, Yamamoto M, Miyaji K, Saito H, Morita H, Emori T, Matsubara H, Toyokuni S, Ohe T (2002) Carvedilol decreases elevated oxidative stress in human failing myocardium. *Circulation* 105: 2867–2871.
- Nuttall SL, Routledge HC, Kendall MJ (2003) A comparison of the beta1-selectivity of three beta1-selective beta-blockers. *J Clin Pharm Ther* 28: 179–186.
- Olsen S, Gilbert E, Renlund DJ, Taylor D, Yanowitz F, Bristow MR (1995) Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *Am Coll Cardiol* 25: 1225–1231.
- Packer M, Carver JR, Rodefeffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML et al. (1991) Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 325: 1468–1475.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci W, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334: 1349–1355.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (2001) Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344: 1651–1658.
- Pauwels PJ, Van Gompel P, Leysen JE (1991) Human beta 1- and beta 2-adrenergic receptor binding and mediated accumulation of cAMP in transfected chinese hamster ovary cells. Profile of nebivolol and known beta-adrenergic blockers. *Biochem Pharmacol* 42: 1683–1689.
- Poole-Wilson PA, Cleland JP, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Remme W, Swedberg K, Torp-Pedersen C (2002), Rationale and design of the carvedilol or metoprolol European trial in patients with chronic heart failure: COMET. *Eur J Heart Fail* 4: 321–329.
- Pott C, Brixius K, Bundkirchen A, Böck B, Bloch W, Steinritz D, Mehlhorn U, Schwinger RHG (2003) The preferential β_3 -Adrenoceptor agonist BRL 37344 increases force via β_1 -/ β_2 -Adrenoceptors and induces endothelial nitric oxide synthase via β_3 -Adrenoceptors in human atrial myocardium. *Br J Pharmacol* 138: 521–529.
- Pschyrembel W (1998) *Klinisches Wörterbuch*. 258. ed., Berlin, p. 192.
- Reihnsaus E, Innis M, MacIntyre N, Leggett SB (1993) Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 8: 334–339.
- Rosendorff C (1993) Beta-blocking agents with vasodilator activity. *J Hypertens Suppl* 11: S37–40.
- Sandilands AJ, O'Shaughnessy KM, Brown MJ (2003) Greater inotropic and cyclic AMP response evoked by noradrenaline through Arg389 beta1-adrenoceptors versus Gly389 beta1-adrenoceptors in isolated human atrial myocardium. *Br J Pharmacol* 138: 386–392.
- Sarsero D, Molenaar P, Kaumann AJ (1996) The human cardiac atypical β -adrenoceptor stimulates a cyclic AMP-dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol* 288: A274.
- Sarsero D, Molenaar P, Kaumann AJ, Freestone NS (1999) Putative β_4 -adrenoceptors in rat ventricle mediate increases in contractile force and cell Ca^{2+} : comparison with atrial receptors and relationship to $(-)-[^3H]$ -CGP 12.177 binding. *Br J Pharmacol* 128: 1445–1460.
- Sawicki PT, Siebenhofen A (2001) Betablocker treatment in diabetes mellitus. *J Intern Med* 250: 11–17.
- Schnabel P, Maack C, Mies F, Tyroller S, Scheer A, Böhm M (2000) Binding properties of β -adrenoceptor antagonist at recombinant β_1 -, β_2 -, and β_3 -adrenoceptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 36: 466–471.
- Schwinger RHG, Böhm M, Erdmann E (1990a) Evidence against spare or uncoupled beta-adrenoceptors in the human heart. *Am Heart J* 119: 899–904.
- Schwinger RHG, Böhm M, Erdmann E (1990b) The effect of xamoterol in failing human myocardium. *Eur Heart J* 11: 323–327.
- Schwinger RHG, Böhm M, Pieske B, Erdmann E (1991) Different β -adrenoceptor-effector coupling in human ventricular and atrial myocardium. *Eur J Clin Pharmacol* 21: 443–451.
- Schwinger RH, Böhm M, Koch A, Erdmann E (1992) Force-frequency relation in human heart failure. *Circulation* 86: 2017–2018.
- Schwinger RH, Böhm M, Schmidt U, Karczewski P, Bavendiek U, Flesch M, Krause EG, Erdmann E (1995) Unchanged protein levels of SERCA II and phospholamban but reduced Ca^{2+} uptake and $Ca(2+)$ -ATPase activity of cardiac sarcoplasmic reticulum from dilated cardiomyopathy patients compared with patients with nonfailing hearts. *Circulation* 92: 3220–3228.
- Schwinger RHG, Böck B, Münch G, Brixius K, Müller-Ehmsen J, Erdmann E (1998) cAMP-dependent protein kinase A stimulated sarcoplasmic reticulum function in heart failure. *Ann New York Acad Sci* 853: 240–250.
- Schwinger RHG, Münch G, Böck B, Karczewski P, Krause EG, Erdmann E (1999) Reduced Ca^{2+} -sensitivity of SERCA 2a in failing human myocardium due to reduced serin-16 phospholamban phosphorylation. *J Mol Cell Cardiol* 31: 479–491.
- Sederberg J, Wickman SE, Lindenfeld J, Wolfel E, Lowes B, Shakar S, Roden R, Bristow MR (2000) Bucindolol has no intrinsic sympathomimetic activity (ISA) in nonfailing human ventricular preparations. *J Am Coll Cardiol* 35(Suppl A): 207A.
- Sigmund M, Jakob H, Becker H, Hanrath P, Schumacher C, Eschenhagen T, Schmitz W, Scholz H, Steinfath M (1996) Effects of metoprolol on myocardial beta-adrenoceptors and G_i alpha-proteins in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 51: 127–132.
- Shibata MC, Flather MD, Böhm M, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Parkhomenko A, Soler-Soler J, Tavazzi L, Toman J, Van Veldhuisen DJ, Coats AJ, Poole-Wilson P (2002) Study of the effects of nebivolol intervention on outcomes and rehospitalisation in seniors with heart failure (SENIORS). Rationale and design. *Int J Cardiol* 86: 77–85.
- Smith C, Teitler M (1999) Beta-adrenoceptor antagonist selectivity at cloned human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Cardiovasc Drugs Ther* 13: 123–126.
- Steinfath M, Geertz B, Schmitz W, Scholz H, Haverich A, Breil I, Hanarth P, Peupcke C, Sigmund M, Lo HB (1991) Distinct down-regulation of cardiac β_1 - and β_2 -adrenoceptors in different human heart disease. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 343: 217–220.
- Tafreshi MJ, Weinacker AB (1999) Beta-adrenergic-blocking agents in bronchospastic diseases: a therapeutic dilemma. *Pharmacotherapy* 19: 974–978.
- The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators (2001) A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 344:1659–1667.
- The CELICARD Group (2000) Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective beta blocker with beta-2 agonist vasodilatory properties. *Am J Cardiol* 85: 1467–1471.
- The Study Group of Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology (2003) The EuroHeart Failure Survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 24: 464–474.
- The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group (1990) Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 336: 1–6.
- Troost R, Schwedhelm E, Rojczyk S, Toikas D, Frölich C (2000) Nebivolol decreases systemic oxidative stress in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 50: 377–379.
- Tsukiyama H, Otsuka K, Horii M (1988) Haemodynamic effects of new beta-blockers with vasodilatory properties in essential hypertension. *Drugs* 36(Suppl.6): 48–54.
- UK Prospective Diabetes Study Group (1998) Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 317: 713–720.
- Ungerer M, Böhm M, Elce JS, Erdmann E, Lohse MJ (1993) Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta $_1$ -adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation* 87: 454–463.
- Ungerer M, Parruti G, Böhm M, Puzicha M, DeBlasi A, Erdmann E, Lohse MJ (1994) Expression of beta-arrestins and beta-adrenergic receptor kinases in the failing human heart. *Circ Res* 74: 206–213.
- Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J, Xhonneux R, De Cree J, Verhaegen H, Reneman RS, Janssen PA (1988) Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective beta 1-adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 11: 552–563.
- Vedin A, Wilhelmsson C (1985) Medical treatment of ischaemic heart disease-beta-blockers. *Eur Heart J* 6: 13–27.
- Verschoor L, Wolffenbuttel BH, Weber RF (1986) Beta-adrenoceptor blockade and carbohydrate metabolism: theoretical aspects and clinical implications. *J Cardiovasc Pharmacol* 8(Suppl 11): S92–S95.
- Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I (1975) Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 37: 1022–1036.
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MG, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Gross FG, Hjalmarson A (1993) Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 342: 1441–1446.
- Woodley SL, Gilbert EM, Anderson JL, O'Connell JB, Deitchman D, Yanowitz FG, Mealey PC, Volkman K, Renlund DG, Menlowe R, Bristow MR (1991) Beta-blockade with lucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 84: 2426–2441.
- Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS, Gilbert EM, Bristow MR, Cohn JN, Lukas MA, Young ST, Packer M (2001) Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 344: 1358–1365.
- Yoshikawa T, Port JD, Asano K, Chidiak P, Bouvier M, Dutcher D, Roden RL, Minobe W, Tremmel KD, Bristow MR (1996) Cardiac adrenergic receptor effects of carvedilol. *Eur Heart J* 17(suppl B): 8–16.