

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY

**Agnieszka Mielczarek, Jarosław D. Kasprzak**

Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. Władysława Biegańskiego, Łódź

# Optymalna częstość rytmu serca – miejsce $\beta$ -adrenolityków w osiąganiu celu terapii

## The optimal heart rate – place of $\beta$ -blockers in achieving the goal of therapy

**Streszczenie**

Częstość rytmu serca jako główna determinanta zapotrzebowania tlenowego miokardium stanowi modyfikowalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W ostatnich latach powstało wiele badań dotyczących pożądanej częstości pracy serca, zagadnieniu temu poświęcono stanowiska grup eksperckich w naszym kraju. W kontroli rytmu serca ogromną rolę odgrywają metody nefarmakologiczne, tj. ograniczenie codziennego stresu, techniki relaksacyjne (joga, muzyka relaksacyjna, medytacja, sen), odpowiednia aktywność fizyczna oraz dieta. Pacjenci ze schorzeniami układu krążenia – chorobą wieńcową czy niewydolnością serca – wymagają stosowania leków zwalniających rytm serca. Najczęściej stosowanymi lekami są szeroko przebadane  $\beta$ -adrenolityki.

**Słowa kluczowe**

kontrola rytmu serca, metody nefarmakologiczne, choroby układu krążenia,  $\beta$ -adrenolityki, choroba wieńcowa, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze

**Abstract**

The heart rate as the main determinant of the oxygen demand of the myocardium is a modifiable risk factor of cardiovascular diseases. Recently, many studies regarding the desired heart rate have been made, moreover, the opinion of expert groups in our country was devoted to this issue. In heart-rhythm control, non-pharmacological methods play a vital role, such as, limiting everyday stress, relaxation techniques (yoga, relaxing music, meditation, sleep), physical activity and diet. Patients with cardiovascular disease – coronary artery disease or heart failure – require the use of heart-releasing medication. The most commonly used drugs are widely tested  $\beta$ -blockers.

**Key words**

heart rate control, non-pharmacological methods, cardiovascular disease,  $\beta$ -blockers, coronary artery disease, heart failure, hypertension

## Wstęp

Częstość rytmu serca (*heart rate* – HR) zależy od wielu czynników – częstości naturalnego rozrusznika serca (węzeł zatokowo-przedsionkowy), sprawności przewodzenia przedsionkowo-komorowego, a w dużej mierze także od układu autonomicznego. Na przyspieszenie akcji serca wpływa wzrost napięcia układu współczulnego oraz spadek aktywności przywspółczulnej, co udowodnił w 1971 r. amerykański badacz Stevo Julius. Co ważne, HR jest główną determinantą zapotrzebowania tlenowego miokardium. Szybka praca serca zwiększa wydatek energetyczny, upośledza perfuzję mięśnia sercowego poprzez skrócenie fazy rozkurczu [1], nasila niedokrwienie, prowadzi do progresji zmian miażdżycowych, a także zwiększa ryzyko pęknięcia blaszki miażdżycowej [2] (ryc. 1). Spoczynkowa częstość rytmu jest też modyfikowalnym czynnikiem ryzyka nie tylko w schorzeniach układu krążenia. Uważa się, że już HR > 85/min podwyższa ryzyko chorób serca i naczyń i wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością w populacji ogólnej [3]. Z tego względu w ostatnich latach nastąpił renesans zainteresowania tym klasycznym wskaźnikiem czynności układu krążenia, m.in. poświęcono mu stanowiska grup eksperckich w naszym kraju [4].

## Sposoby kontroli częstości rytmu serca

W związku z badaniami wskazującymi, że uzyskanie pożądanego zakresu częstości pracy serca pozwala na poprawę wyników leczenia, wzrosło zainteresowanie możliwościami jej kontroli. Najbardziej podstawowe znaczenie mają metody nefarmakologiczne. Nadmierny stres codziennego życia, prze-

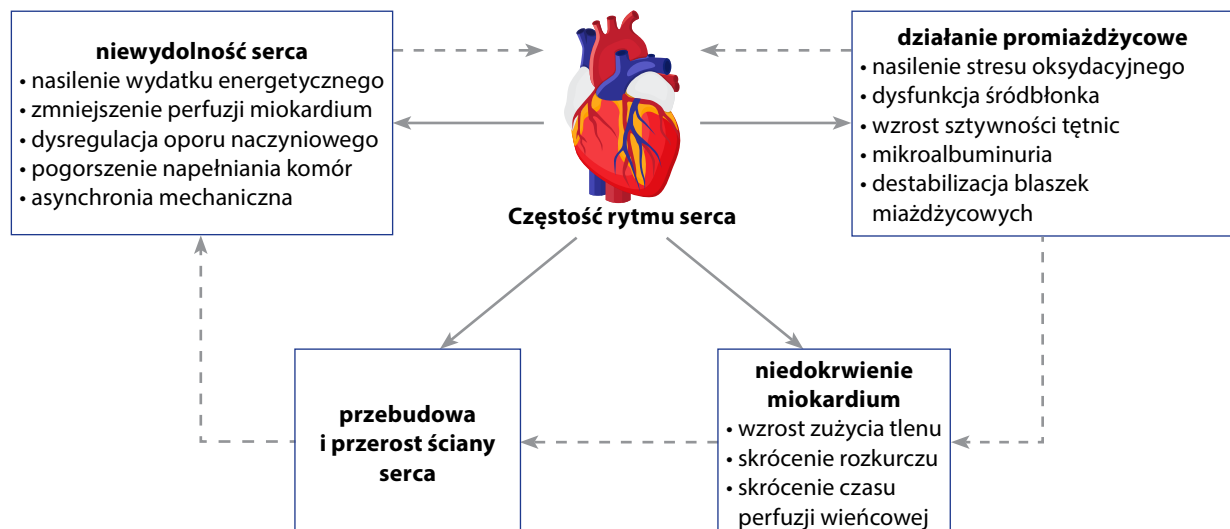
ciążenie pracą i napięcie emocjonalne wzmagają działanie układu współczulnego, dlatego korzystne efekty przynoszą wszelkie techniki relaksacyjne, takie jak słuchanie muzyki, joga, medytacja, sen. Najważniejszą rolę w optymalizacji HR odgrywa jednak codzienna aktywność fizyczna. Osoby regularnie uprawiające sport cechuje spoczynkowa bradykardia. Nawet rekreacyjny trening sprzyja poprawie stymulacji przywspółczulnej i zwolnieniu HR. Czynnikiem zwiększającym napięcie układu współczulnego jest palenie tytoniu, które dodatkowo uszkadza śródbłonek naczyniowy [5]. Niekorzystny wpływ na częstość pracy serca ma ponadto nieprawidłowa, bogatotłuszczowa dieta, powodująca hiperinsulinemię [6]. Dlatego typowo zalecane przez lekarzy prozdrowotne zmiany stylu życia (niepalenie, regularna aktywność fizyczna) pomagają osiągnąć zwolnienie HR.

## Metody farmakologiczne kontroli rytmu serca

U pacjentów ze schorzeniami układu krążenia – chorobą wieńcową czy niewydolnością serca – zazwyczaj korzystamy z leków zwalniających czynność serca. Należą do nich leki z różnych grup (tab. 1), za najbardziej uniwersalne i najlepiej przebadane należy uznać  $\beta$ -adrenolityki oraz nowy lek selektywnie zwalniający rytm zatokowy – iwabradynę. W rzadkich sytuacjach niekontrolowanej tachykardii wykorzystywane są metody zabiegowe – ablace.

### $\beta$ -adrenolityki

$\beta$ -adrenolityki ( $\beta$ -blokery) to grupa leków blokujących receptory adrenergiczne  $\beta_1$  (głównie w mięśniu sercowym –  $\beta$ -adrenolityki kardioselektywne)



Rycina 1. Konsekwencje patofizjologiczne tachykardii, wg Kasprzak JD i wsp. [4]

Tabela 1. Sposoby terapeutycznego zwalniania rytmu serca, wg Kasprzak JD i wsp. [4]

Interwencja	Zastosowanie	Uwagi
prozdrowotna zmiana stylu życia	zalecana w populacji	
β-adrenolityki	niewydolność serca, choroba wieńcowa, nadciśnienie	
digoksyna	niewydolność serca, migotanie przedsionków	słabszy efekt w rytmie zatokowym
amiodaron	migotanie przedsionków, zespół WPW	toksyczność przy przewlekłym stosowaniu
iwabradyna	niewydolność serca, choroba wieńcowa	działa tylko w rytmie zatokowym
diltiazem, werapamil	choroba wieńcowa, nadciśnienie	
ośrodkowe leki sympatykolytyczne	nadciśnienie	marginalne znaczenie w praktyce

i β<sub>2</sub> (obecne w naczyniach i oskrzelach). Hamują one efekty działania układu współczulnego, zmniejszając częstość rytmu serca, hamując wydzielanie reniny i obniżając ciśnienie krwi. Mogą jednak powodować skurcz tętnic i zwiększenie oporu obwodowego, a także skurcz oskrzeli. Są to podstawowe leki w terapii, których karierę zapoczątkował propranolol, zsyntetyzowany w 1964 r. przez Jamesa Blacka (uhonorowanego później Nagrodą Nobla).

β-adrenolityki były pierwszą grupą leków, dla której potwierdzono związek ze zwolnieniem HR znacznie rokownicze – wydłużenie przeżycia w chorobie wieńcowej u pacjentów po zawale oraz zmniejszenie śmiertelności w niewydolności serca. β-adrenolityki należą zatem do podstawowych grup leków stosowanych w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (*heart failure with reduced ejection fraction* – HFrEF) o potwierdzonym wpływie na przeżycie [7]. Stanowią poza tym podstawową klasę leków przeciwdławicowych, poprawiających rokowanie w chorobie wieńcowej u pacjentów po przebytych zawale serca [8]. Obecnie najczęściej stosowane są β-adrenolityki wysoce kardioselektywne (bisoprolol, metoprolol o przedłużonym działaniu) oraz mające właściwości wazodylatacyjne, takie jak nebiwolol czy karwedilol.

Bisoprolol, jako β-adrenolityk o największej selektywności w stosunku do receptorów β<sub>1</sub>, działa silnie kardioprotekcyjnie poprzez redukcję HR i ciśnienia tętniczego [9]. Dzięki swojej wysokiej kardioselektywności nie wpływa negatywnie na stężenie lipidów ani metabolizm węglowodanów. Ryzyko powodowania skurczu oskrzeli przez bisoprolol jest małe. Zgodnie z nowymi wytycznymi ESC dotyczącymi prewencji chorób sercowo-naczyniowych z 2016 r. β-adrenolityki nie są jednak preferowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób z wieloma metabolicznymi czynnikami ryzyka, tj. oty-

łością, nieprawidłową tolerancją glukozy, hiperlipidemią [10].

W pewnych sytuacjach typowe działania niepożądane β-adrenolityków – osłabienie, hipotonia, objawy obturacji oskrzeli, zwalnianie przewodzenia przedsionkowo-komorowego – mogą ograniczać ich stosowanie [11], zwłaszcza w niewydolności serca. Współczesne β-adrenolityki są jednak generalnie dobrze tolerowane, a optymalne działanie wymaga starannego, zindywidualizowanego doboru dawek, których zakres jest szeroki.

#### Iwabradyna

Iwabradyna powoduje zwolnienie spoczynkowej czynności węzła zatokowo-predsionkowego u pacjentów z rytmem zatokowym poprzez hamowanie prądu jonowego I<sub>f</sub>. Lek ten jest nowoczesną alternatywą przy nietolerancji β-adrenolityków, może również być z nimi bezpiecznie łączony. Iwabradyna pozbawiona jest działania hipotensyjnego, wazokonstrykcyjnego, proarytmicznego. Na podstawie dużych badań klinicznych BEAUTIFUL [12] i SHIFT [13] udowodniono wpływ iwabradyny na istotne zdarzenia kliniczne w niewydolności serca, tj. chorobowość i śmiertelność. Lek może też być stosowany w celu ograniczenia napadów stenokardii, jednak w tym przypadku nie wykazano wpływu na rokowanie.

#### Inne leki

Digoksyna należy do grupy glikozydów naparstnicy, obniżających HR poprzez wzmocnienie aktywności parasympatycznej. Zastosowanie digoksyny ogranicza się do niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, zwykle przy utrwalonym migotaniu przedsionków z szybką akcją komór. Mimo potwierdzonego efektu objawowego nie udowodniono wpływu digoksyny na zmniejszenie śmiertelności w niewydolności serca.

Werapamil i diltiazem to niedihydropirydynowe leki z grupy antagonistów wapnia, obok działania hipotensyjnego zwalniają pracę serca. Działanie inotropowo ujemne tych leków, upośledzające kurczliwość lewej komory, ogranicza ich powszechne stosowanie – są niekiedy wykorzystywane w dusznicy bolesnej, nadciśnieniu, lecz przeciwwskazane w niewydolności serca.

Amiodaron to lek antyarytmiczny z grupy III, który ze względu na swoje działanie  $\beta$ -adrenolityczne może być stosowany jako lek kontrolujący HR, szczególnie u pacjentów z migotaniem przedsionków i uporczywą szybką akcją komór lub dodatkową drogą przewodzenia. Z uwagi na liczne działania niepożądane oraz brak wpływu na poprawę rokowania nie jest on rekomendowany jako podstawowy lek w tym wskazaniu – najczęściej stosuje się go w migotaniu przedsionków z oporną tachykardią.

### Częstość rytmu serca jako cel leczenia w chorobie wieńcowej

Patofizjologicznym podłożem stabilnej choroby niedokrwiennej serca (*stable coronary artery disease* – SCAD) jest zaburzenie równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem miokardium na tlen a jego podażą. Podstawowym celem leczenia SCAD jest zminimalizowanie bądź całkowita eliminacja objawów dławicowych oraz poprawa rokowania. Farmakoterapia choroby niedokrwiennej serca opiera się zatem na lekach zmniejszających zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen oraz zwiększających perfuzję obszarów niedotlenionych.

Częstość pracy serca determinuje zapotrzebowanie tlenowe oraz przepływ wieńcowy, stanowi zatem podstawowy cel terapii SCAD. Zwolnienie HR zapobiega niedokrwieniu, gdyż wydłuża fazę rozkurczu, co poprawia przepływ wieńcowy oraz zmniejsza zapotrzebowanie na tlen i zapewnia równowagę energetyczną miokardium.

Zwiększona HR przyspiesza tworzenie się blaszek miażdżycowych i potęguje ich destabilizację, co grozi ostrym zespołem wieńcowym [14] i wzrostem śmiertelności (przy przekroczeniu progu 83/min) [15].

Wytyczne ESC z 2013 r. dotyczące leczenia stabilnej choroby wieńcowej [8] podkreślają znaczenie działania przeciwdławicowego  $\beta$ -adrenolityków, nitratów, antagonistów wapnia i iwabradyny.  $\beta$ -adrenolityki (w tym najbardziej popularne – bisoprolol i metoprolol) są grupą leków preferowanych w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej ze względu na zwalnianie czynności serca w spoczynku oraz jej

ograniczanie podczas wysiłku i w sytuacjach stresujących do wartości poniżej progu niedokrwienia. Amerykańskie wytyczne ACC/AHA z 2002 r. [16] zalecają jako cel terapii  $\beta$ -adrenolitykami w stabilnej chorobie wieńcowej wartość HR spoczynkowej 55–60/min, a podczas wysiłku poniżej 75% częstości odpowiadającej progowi niedokrwienia.

Wykazano poprawę przeżycia wskutek leczenia  $\beta$ -adrenolitykami pacjentów z chorobą wieńcową po przebytych zawałach serca lub z niewydolnością serca [8]. W tej ostatniej grupie stwierdzono, że u pacjentów z niedokrwinną dysfunkcją lewej komory HR  $\geq 70$ /min znamienne zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn krążeniowych, o 34% ( $p = 0,0041$ ), hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 53% ( $p < 0,001$ ), hospitalizacji z powodu zawału serca o 46% ( $p = 0,0066$ ) i rewaskularyzacji wieńcowej o 38% ( $p = 0,037$ ). Wzrost spoczynkowej HR o każde 5 uderzeń na minutę nasilał ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego o 8% ( $p = 0,0005$ ), hospitalizacji z powodu HF o 16% ( $p < 0,001$ ), hospitalizacji z powodu zawału serca o 7% ( $p = 0,052$ ) i rewaskularyzacji wieńcowej o 8% ( $p = 0,034$ ) [12] – dane z badania BEAUTIFUL (5438 pacjentów z chorobą niedokrwinną i dysfunkcją lewej komory, frakcja wyrzutowa  $< 40\%$ ).

### Częstość rytmu serca jako cel leczenia w niewydolności serca

Przyspieszona częstość akcji serca upośledza wypełnianie komór, co pogarsza funkcję rozkurczową oraz kurczliwość mięśnia sercowego i może się przyczynić do rozwoju kardiomiopatii tachyarytmicznej. Wzrost HR jako niekorzystny prognostycznie objaw niewydolności serca koreluje z zaawansowaniem choroby.

$\beta$ -adrenolityki zmniejszają śmiertelność i częstość hospitalizacji pacjentów z HFrEF. Zgodnie z wytycznymi ESC z 2016 r. dotyczącymi ostrej i przewlekłej niewydolności serca [7] skojarzone leczenie  $\beta$ -adrenolitykami i inhibitorami konwertazy angiotensyny (IKA) powinno się rozpocząć jak najszybciej po rozpoznaniu HFrEF u pacjentów stabilnych. Bisoprolol, obok metoprololu, nieselektywnego karwedilolu i nebiwololu, należy do najlepiej przebadanych w tym wskazaniu leków. Seria badań CIBIS [17–19] wykazała jednoznacznie korzyści ze stosowania bisoprololu: w najważniejszym badaniu CIBIS-II obserwacja grupy 2647 pacjentów z frakcją wyrzutową  $\leq 35\%$  udowodniła zmniejszenie ryzyka zgonu o 34%. W kolejnym badaniu CIBIS-III, dotyczącym leczenia niewydolności serca, wykazano,

że  $\beta$ -adrenolityk może być stosowany jako pierwszy lek w przewlekłej HF przed IKA z równie dobrym skutkiem i bezpieczeństwem. Analiza wyników rocznej obserwacji w badaniu CIBIS-III wykazała o 31% mniej zgonów u pacjentów, u których pierwszym lekiem był bisoprolol, w porównaniu z tymi, u których rozpoczęto terapię enalaprilem [19].

$\beta$ -adrenolityki dzięki blokowaniu układu adrenergicznego nie tylko zwalniają akcję serca, lecz także ograniczają groźne zaburzenia rytmu serca, niedokrwienie czy remodeling lewej komory po zawale serca. Wytyczne ESC z 2016 r. [7] rekomendują zastosowanie  $\beta$ -adrenolityków łącznie z IKA u wszystkich pacjentów z frakcją wyrzutową < 40% w celu redukcji częstości hospitalizacji z powodu HF i ryzyka przedwczesnego zgonu. Metaanaliza McAlistera i wsp. [20] wykazała, że stopień zwolnienia HR koreluje ze śmiertelnością. Redukcja HR o 5/min obniża śmiertelność o 18%. Wyniki badania BEAUTIFUL dotyczące standardowo leczonych pacjentów z rytmem zatokowym z niedokrwinną dysfunkcją lewej komory [12] wykazały związek HR  $\geq 70$ /min z gorszym rokowaniem. W leczeniu HF należy zatem dążyć do osiągnięcia częstości rytmu zatokowego < 70/min przy użyciu  $\beta$ -adrenolityków. W przypadku niepowodzenia lub nietolerancji tych leków rekomenduje się dołączenie iwabradyny.

Digoksyna zgodnie z wytycznymi ESC z 2016 r. [7] może być dołączona do terapii u pacjentów z rytmem zatokowym, u których występują objawy pomimo stosowania  $\beta$ -adrenolityku, IKA i antagonisty receptora aldosteronu, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji. U pacjentów z migotaniem przedsionków rekomendacje dopuszczają zastosowanie digoksyny, jednak lekami pierwszego wyboru są  $\beta$ -adrenolityki. Werapamil i diltiazem z uwagi na działanie inotropowo ujemne są przeciwwskazane w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

### **Częstość rytmu serca u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym**

Nadmierna aktywacja układu współczulnego, oprócz wpływu na HR, uczestniczy w procesach przebudowy ścian tętniczek, zwiększeniu sztywności ścian dużych tętnic i przerostu mięśnia sercowego w przebiegu nadciśnienia tętniczego. W badaniu *Framingham Heart Study* wykazano, że wzrost HR > 85/min korelował z wyższym ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym, większym stężeniem cholesterolu i trójglicerydów, większą śmiertelnością ogólną i sercowo-naczyniową, a zależności te były

silniej wyrażone u osób z nadciśnieniem tętniczym [21, 22]. Wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym i wysokim HR występuje zwiększona śmiertelność ogólna i z przyczyn sercowo-naczyniowych. Warto jednak podkreślić, że zwolnienie HR nie stanowi samodzielnego celu w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a cele kontroli częstości rytmu serca w chorobie wieńcowej i niewydolności serca pozostają niezmiennie przy współistnieniu nadciśnienia.

Znaczenie  $\beta$ -adrenolityków w terapii nadciśnienia tętniczego bywa tematem spornym. Istnieją doniesienia wykazujące słaby wpływ  $\beta$ -adrenolityków na redukcję ciśnienia centralnego. Badania ASCOT [23] czy metaanaliza Bangalore [24] podważają rolę  $\beta$ -adrenolityków w terapii nadciśnienia tętniczego. Wytyczne ESH/ESC z 2013 r. oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 r. [25, 26] utrzymują jednak pozycję  $\beta$ -adrenolityków w terapii nadciśnienia tętniczego, ze szczególnym wskazaniem dla podgrupy  $\beta$ -adrenolityków o właściwościach wazodylatacyjnych, głównie nebiwololu (selektywnego wobec receptorów  $\beta_1$ , dodatkowo aktywującego receptory  $\beta_3$ , o mechanizmie stymulowania syntezy tlenku azotu) i karwedilolu (nieselektywnego, blokującego receptory  $\alpha_1$ ). Stosowanie klasycznych  $\beta$ -adrenolityków jest jednak oczywistym wyborem przy współistnieniu z nadciśnieniem niewydolności serca lub choroby wieńcowej [26], a schematy z bisoprololem w naszym kraju należą do najpopularniejszych. Sprzyja temu obecność stałych połączeń lekowych w jednej tabletkie – z perindoprilem lub amlodipiną.  $\beta$ -adrenolityki zaleca się także w nadciśnieniu tętniczym u chorych z objawami krążenia hiperkinetycznego, tachykardią i zaburzeniami HR [25, 26].

### **Podsumowanie**

Kontrola HR stała się samodzielnym, istotnym celem terapii w niewydolności serca i chorobie wieńcowej. Ma udowodniony wpływ na wydłużenie życia, może też poprawić jego jakość.  $\beta$ -adrenolityki stanowią zazwyczaj pierwszy wybór, szczególnie wysoce kardioselektywne preparaty, takie jak bisoprolol i nebiwolol, które oferują dobrą skuteczność i małe ryzyko nietolerancji. Regułą powinna zatem stanowić konsekwentna eskalacja dawki  $\beta$ -adrenolityku, np. najpopularniejszego w naszym kraju, sprawdzonego w badaniach klinicznych bisoprololu, do maksymalnej tolerowanej dawki lub do osiągnięcia celu terapii – rytmu zatokowego < 70/min w niewydolności serca lub ok. 60/min w chorobie wieńcowej. Znaczącym uzupełnieniem

terapii, zwłaszcza niewydolności serca, stała się iwabradyna – jedyny lek selektywnie zwalniający rytm zatokowy bez innych istotnych efektów farmakologicznych. Warto podkreślić, że ryzyko znaczącej klinicznie bradykardii jest bardzo niskie przy prawidłowej eskalacji dawki (np. dla bisoprololu od 1,25 mg do 10 mg w odstępach kilkutygodniowych), jaką należy stosować w warunkach leczenia ambulatoryjnego.

#### Piśmiennictwo

1. Tardif J. Ivabradine in clinical practice: benefits of If inhibition. *Eur Heart J* 2005; 7 (supl. H): H29-H32.
2. Perski A, Olsson G, Landou C i wsp. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J* 1992; 123: 609-616.
3. Singh BN. Increased heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 5 (Suppl G): G3-G9.
4. Kasprzak JD, Stępińska J, Woźakowska-Kapłon B i wsp. Stanowisko grupy ekspertów SFS-N PTK. Optymalna częstość rytmu serca – aktualny cel terapii kardiologicznej. *Kardiologia Polska* 2012; 10: 1081-1094.
5. Barnaya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005; 111: 2684-2698.
6. Day JL, Metcalfe J, Simpson CN. Adrenergic mechanisms in control of plasma lipid concentrations. *Br Med J* 1982; 284: 1145-1148.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i wsp. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200.
8. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S i wsp. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
9. Wellstein A, Palm D, Belz GG. Affinity and selectivity of beta-adrenoceptor antagonists in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (suppl 11): S36-S40.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S i wsp. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-2381.
11. Filipiak KJ, Opolski G. Działania niepożądane i środki ostrożności przy stosowaniu leków beta adrenolitycznych – spojrzenie z perspektywy 2005 roku. *Choroby Serca i Naczyń* 2005; 2: 157-169.
12. Fox K, Ford I, Steg PG i wsp. BEAUTIFUL Investigators. Heart rate a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817-821.
13. Swedberg K, Komajda M, Böhm M i wsp. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885.
14. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*, 2001; 104: 1477-1482.
15. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-974.
16. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K i wsp. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003; 107: 149-158.
17. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-1773.
18. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
19. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B i wsp. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112: 2426-2435.
20. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA i wsp. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784-794.
21. Benetos A, Rudnicki A, Thomas F i wsp. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44-52.
22. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE i wsp. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 109: 685-692.
23. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR i wsp. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
24. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1482-1489.
25. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
26. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i wsp. 2015 Guidelines for the Management of Hypertension Part 1–7 Recommendations of the Polish Society of Hypertension Guideline. *Arterial Hypertens* 2015; 19: 53-83.

#### Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Mielczarek  
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital  
im. W. Biegańskiego  
ul. Kniaziewiczza 1/5  
91-347 Łódź  
e-mail: agnieszkamielczarek1987@gmail.com