

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Optymalny β -adrenolityk w chorobie niedokrwiennej serca – dlaczego warto wybrać bisoprolol?

Optimum β -adrenolytic drug in ischaemic heart disease – why is it worth choosing bisoprolol?

Streszczenie

Bisoprolol należy do najnowocześniejszych β -adrenolityków bez właściwości wazodylatacyjnych, będąc jednocześnie lekiem wybitnie kardioselektywnym. W porównaniu z β -adrenolitykami III generacji (nebiwolol, karwedilol) o wiele skuteczniej i szybciej redukuje częstość rytmu serca. Należy po niego sięgać w celu uzyskania bardziej skutecznej kontroli częstości rytmu, co ma ogromne znaczenie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Słowa kluczowe

β -adrenolityk, bisoprolol, choroba niedokrwienna serca

Abstract

Bisoprolol is one of the group of modern β -adrenolytics without vasodilator properties, being also a highly cardioselective drug. In contrast to third-generation β -adrenolytics (nebivolol, carvedilol), bisoprolol much more effectively and quickly reduces heart rate, so we should use it when we want more effective control of heart rate, which is extremely important in patients with ischaemic heart disease.

Key words

β -adrenolytic drug, bisoprolol, ischaemic heart disease

Wstęp

Częstość rytmu serca (*heart rate* – HR) od wieków jest postrzegana jako jeden z najważniejszych wskaźników funkcji życiowych organizmu. Stanowi nie tylko sygnał o funkcjonowaniu i zdrowiu serca, lecz także determinuje tempo dowozu i zużycia tlenu oraz substancji odżywczych. Wpływa na inotropizm, oddziałuje na śródbłonek tętnic za pośrednictwem naprężeń ścinających, stymulujących produkcję tlenu azotu, a ponadto odzwierciedla podstawowy metabolizm i zapotrzebowanie organizmu na energię. Zainteresowanie HR jako celem terapii zwiększyło się pod wpływem hipotezy Levine’a, wiążącej czas życia z częstością skurczów, jakie ma do wykonania serce, wspieranej obserwacjami porównującymi przeżycie i HR w różnych grupach organizmów żywych. Uzyskanie optymalnej HR stanowi jeden z głównych celów terapii kardiologicznej. Zwiększona HR w spoczynku jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka niepomyślnego rokowania u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

Częstość rytmu serca jako cel w leczeniu choroby niedokrwiennej serca

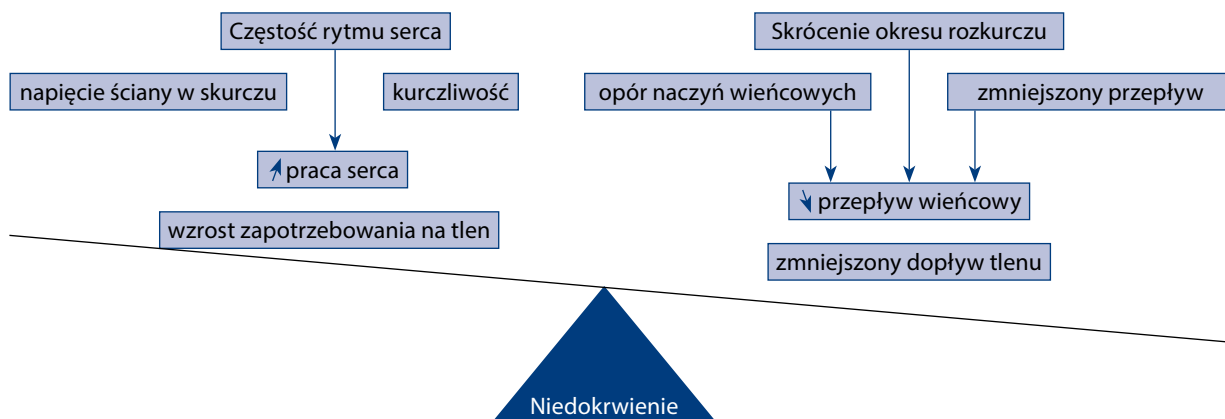
Podstawowym mechanizmem patogenetycznym stabilnej choroby niedokrwiennej serca są zaburzenia równowagi między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a jego podażą. Najczęściej ich przyczyną są istotne zwężenia światła niasierdziowych tętnic wieńcowych wywołane przez proces miażdżycowy. Leczenie choroby wieńcowej, szczególnie jej stabilnej postaci, opiera się głównie na farmakoterapii, która od wielu lat ma dwa podstawowe cele:

- poprawę rokowania, głównie poprzez zapobieganie występowaniu ostrych zespołów wieńcowych (OZW) i rozwojowi dysfunkcji komór oraz niewydolności serca,

- poprawę komfortu i jakości życia poprzez eliminację lub minimalizację objawów dławicowych i poprawę tolerancji wysiłku (leczenie przeciwdławicowe) [1].

Częstość rytmu serca, obok skurczowego ciśnienia tętniczego, jest głównym czynnikiem decydującym o zapotrzebowaniu mięśnia sercowego na tlen i istotnie determinującym warunki efektywnego przepływu wieńcowego. Z tego powodu ma podstawowe znaczenie w patofizjologii stabilnej dławicy piersiowej oraz innych postaci choroby wieńcowej i prawdopodobnie stanowi najważniejszy pojedynczy czynnik wpływający na zużycie tlenu przez miokardium (obok napięcia ściany lewej komory i jej kurczliwości). Przyspieszenie pracy serca ma jednocześnie niekorzystny wpływ na przepływ wieńcowy, który odbywa się niemal wyłącznie w rozkurczu, ulegającym w dominującym stopniu skróceniu przy wzroście HR (ryc. 1). Z tego względu zwolnienie HR zapobiega niedokrwieniu, gdyż równocześnie poprawia przepływ wieńcowy i zmniejsza zapotrzebowanie energetyczne serca na tlen, dzięki czemu poprawia równowagę energetyczną miokardium [1]. Zwiększona HR ma też duże znaczenie w patogenezie miażdżycy tętnic wieńcowych oraz OZW z uwagi na przyspieszanie powstawania blaszki miażdżycowej i zwiększanie ryzyka jej destabilizacji [2]. Konsekwencje niekontrolowanej HR u osób z chorobą wieńcową zostały lepiej poznane dzięki analizom pacjentów z dużych programów terapeutycznych. Obserwacja odległa losów ponad 25 000 osób z chorobą wieńcową z badania CASS udowodniła, że HR ≥ 83 /min stanowi niezależny czynnik zwiększający śmiertelność o ponad 30% [3].

Analiza *post hoc* danych pacjentów z wysokim ryzykiem z próby TNT (*Treating to New Targets*) wykazała, że każde przyspieszenie HR o 10/min zwiększa ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych



Rycina 1. Nasilenie niedokrwienia u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca pod wpływem wzrostu częstości rytmu serca [1]

o 8% [4]. Ponadto ustalono w tym badaniu, że HR przekraczająca 70/min zwiększa o 40% ryzyko zgonu u osób ze stabilną chorobą wieńcową. Podobne wyniki uzyskano, analizując połączone dane stosunkowo niedawno zakończonych prób klinicznych ONTARGET i TRANSCEND obejmujących 31 531 pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, wykazując m.in. wzrost ryzyka istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jeśli wyjściowa HR przekraczała 70/min [5]. Warto podkreślić, że w przypadku OZW obserwuje się zjawisko krzywej J dotyczące HR [6]. Zanotowano wzrost ryzyka powikłań przy bardzo wolnej (< 50/min) lub bardzo szybkiej (> 90/min) HR u osób z OZW. Zjawiska krzywej J nie zaobserwowano jednak w przypadku stabilnej choroby wieńcowej. Należy również podkreślić znaczenie kontroli HR po OZW, np. w badaniu GISSI-II 6-miesięczna śmiertelność u pacjentów wypisanych ze szpitala po zawale serca z HR < 60/min wynosiła 0,8%, podczas gdy w podgrupie z HR > 100/min sięgała 14,3% [7]. Analiza badań z β -adrenolitykami wykazała ścisłą korelację spadku ryzyka zgonu, a także zawału serca ze stopniem zwolnienia jego pracy [8].

Do najczęściej stosowanych leków przeciwdławicowych należą preparaty o tzw. hemodynamicznym mechanizmie działania: β -adrenolityki, antagoniści wapnia i długo działające organiczne azotany, uzupełniane przez leki cytoprotekcyjne. Mimo że nie stwierdzono różnic w skuteczności przeciwniedokrwiennej między tymi trzema grupami leków, jako leki pierwszego rzutu wskazuje się β -adrenolityki, których zasadnicze działanie opiera się na zwolnieniu HR w spoczynku i ograniczeniu jej przyspieszenia towarzyszącego wysiłkowi lub stresowi psychicznemu do wartości nieprzekraczających progu niedokrwienia.

Chociaż dla żadnej z wymienionych grup leków nie wykazano zmniejszenia umieralności lub częstości

występowania istotnych zdarzeń wieńcowych wśród pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, to potwierdzono, że β -adrenolityki zmniejszają częstość powikłań i umieralność wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub po zawale serca. Metaanaliza badań z randomizacją dotyczących chorych po zawale serca (uwzględniająca wyniki 14 badań z zastosowaniem β -adrenolityków i 3 prób klinicznych, w których oceniano antagonistę wapnia) wykazała, że korzyści pod względem umieralności uzyskane dzięki zahamowaniu receptorów β -adrenergicznych są bezpośrednio związane ze stopniem zwolnienia HR, a zwolnienie HR o 10/min obniża ryzyko zgonu o 30% [9]. Ta obserwacja podkreśla rolę HR jako celu terapii. Powszechnie uznawane (choć niepotwierdzone bezpośrednio w dużych badaniach klinicznych) jest stanowisko dotyczące stabilnej choroby wieńcowej przedstawione w amerykańskich wytycznych ACC/AHA z 2002 r., zalecające jako cel terapii z użyciem β -adrenolityków uzyskanie spoczynkowej HR 55–60/min. Częstość rytmu serca osiągnięta podczas wysiłku nie powinna przekraczać 75% wartości odpowiadającej progowi niedokrwienia. U pacjentów z bardziej nasiloną dławicą zwolnienie HR nawet < 50/min może być akceptowane, jeśli bradykardia jest dobrze tolerowana i nie zależy od bloku przedsionkowo-komorowego [10].

Bisoprolol na tle innych β -adrenolityków – czym się wyróżnia?

β -adrenolityki stanowią zróżnicowaną grupę leków hipotensyjnych, w ramach której wyróżnia się trzy generacje i sześć podgrup różniących się selektywnością wobec receptorów β_1 -adrenergicznych, wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną, lipofilnością, właściwościami wazodylatacyjnymi oraz farmakokinetyką (tab. 1) [11].

Tabela 1. Podział leków β -adrenolitycznych [11]

Generacje	Grupy	Charakterystyka	Przykłady
I	I A	niekardioselektywne, z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną	oksprenolol pindolol
	I B	niekardioselektywne, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej	propranolol nadolol
II	II A	kardioselektywne, z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną	acebutolol
	II B	kardioselektywne, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej	atenolol metoprolol
	II C	bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, o znacząco podwyższonej kardioselektywności	bisoprolol betaksolol metoprolol CR/ZK
III	III	dodatkowe właściwości plejotropowe oraz działanie wazodylatacyjne	karwedilol nebiwolol celiprolol

Bisoprolol należy do podgrupy II C obejmującej najnowocześniejsze β -adrenolityki bez właściwości wazodylatacyjnych, a jednocześnie jest β -adrenolitykiem wybitnie kardioselektywnym [11]. Wysoka kardioselektywność jest szczególnie korzystna w przypadku współistnienia z chorobą wieńcową zaburzeń lipidowych, węglowodanowych, choroby naczyń obwodowych, choroby obturacyjnej płuc czy też zaburzeń funkcji seksualnych. Bisoprolol zajmuje pośrednie miejsce pod względem właściwości hydrofilnych i lipofilnych. Lipofilność zapewnia szybkie wchłanianie, o czym świadczy wysoka biodostępność bisoprololu, wynosząca 80–90%. Hydrofilność z kolei warunkuje długi osoczowy okres półtrwania (10–12 godzin) oraz niewielki efekt pierwszego przejścia (10%). Wskaźnik *trough-to-peak*, odzwierciedlający czas działania hipotensyjnego, wynosi dla bisoprololu 80%, co umożliwia stosowanie leku raz na dobę [12]. Korzystne właściwości farmakokinetyczne bisoprololu wzmacnia brak interakcji lekowych i zrównoważony klirens wątrobowo-nerkowy, dzięki czemu nie ma konieczności modyfikacji dawki w przypadku niewydolności tych narządów. Ponadto mała zmienność międzyosobnicza i wewnątrzosobnicza gwarantują stabilność terapii [11].

W przeciwieństwie do β -adrenolityków III generacji (karwedilol, nebiwolol, celiprolol), leki generacji II C, pozbawione efektów naczyniowych, o wiele skuteczniej i szybciej redukują HR, dlatego należy po nie sięgać w celu uzyskania bardziej skutecznej kontroli HR, co ma ogromne znaczenie u pacjentów z chorobą wieńcową [13]. Właściwość tę podkreślają również najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 r., które wskazują, że w przypadku konieczności osiągnięcia pożądanej redukcji HR (współistniejąca niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, tętniak rozwarstwiający aorty) klasyczne β -adrenolityki o wysokiej kardioselektywności (bisoprolol, betaksolol, bursztynian metoprololu) mogą wykazywać większą przydatność [14].

Bisoprolol zwiększa ukrwienie miokardium u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Warunkuje to bardziej ekonomiczną pracę lewej komory serca. W jednym z badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oceniono, że dawka 10 mg bisoprololu powoduje istotny wzrost ukrwienia miokardium wykazany w scyntygrafii serca przy użyciu ^{201}Tl [15].

W dwóch badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby wykazano, że po 6 i 24 ty-

godniach podawania dawka 5 mg bisoprololu jest skuteczna w redukcji objawów dławicy piersiowej. Dawka 10 mg okazała się nieznacznie skuteczniejsza w poprawie tolerancji wysiłku fizycznego oraz redukcji częstości pojawiania się bólu w klatce piersiowej [16, 17].

W jednym z badań leczenie choroby niedokrwiennej serca rozpoczęto od podawania 5 mg bisoprololu raz dziennie. Dawka mogła być zwiększana do 10 mg lub 20 mg w razie niedostatecznej poprawy wydolności fizycznej lub redukcji bólów dławicowych. Terapia była kontynuowana w odpowiedniej indywidualnej dawce przez ponad rok. Po 8 tygodniach leczenia 26,7% pacjentów przyjmowało bisoprolol w dawce 5 mg, natomiast 58,5% w dawce 10 mg. Dawkę 20 mg podawano w niewielkim odsetku przypadków. Leczenie choroby niedokrwiennej serca bisoprololem okazało się skuteczne w 97,8% przypadków. Po 6 tygodniach leczenia wydolność fizyczna wzrosła o 37%, blisko połowa pacjentów była wolna od ataków dławicowych, co więcej – w 56% przypadków nastąpiła redukcja obniżenia odcinka ST w EKG. Efektywność bisoprololu oceniana w trakcie całej 12-miesięcznej terapii tym lekiem wynosiła ponad 80% [18].

Bardzo ciekawe są wyniki badania TIBBS (*Total Ischemic Burden Bisoprolol Study*), w którym oceniano występowanie incydentów kardiologicznych w zależności od stosowanej terapii oraz obecności bezobjawowych, przejściowych epizodów niedokrwienych rozpoznawanych w EKG. Brano pod uwagę objawowe i bezobjawowe epizody niedokrwienne, ich liczbę i długość. W badaniu trwającym 8 tygodni wzięło udział 330 pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, dodatnią próbą wysiłkową oraz co najmniej dwoma przejściowymi epizodami niedokrwienymi podczas 48-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera. Zostali oni zrandomizowani do dwóch grup: leczonych bisoprololem lub nifedypiną o przedłużonym działaniu. W pierwszej, 4-tygodniowej fazie badania bisoprolol był podawany w dawce 10 mg, natomiast nifedypina o przedłużonym działaniu w dawce 20 mg. W drugiej, 4-tygodniowej fazie badania dawki podwojono – do 20 mg bisoprololu oraz 40 mg nifedypiny. Badano odsetek osiągniętych punktów końcowych: zgonów z przyczyn kardiologicznych lub niekardiologicznych, zawałów serca niezakończonych zgonem, hospitalizacji z powodu epizodów dławicy niestabilnej, konieczności przeprowadzenia angioplastyki wieńcowej lub zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego [19]. Wśród pacjentów,

u których stwierdzono ponad 6 epizodów przejściowego niedokrwienia w EKG, 32,5% osób osiągnęło któryś z punktów końcowych. W grupie z 2–6 epizodami przejściowego niedokrwienia punkt końcowy wystąpił u 25% pacjentów, natomiast w grupie z mniej niż 2 incydentami niedokrwieniami tylko u 13,2% pacjentów ($p < 0,001$). W grupie otrzymującej bisoprolol w ciągu roku punkt końcowy wystąpił u 22,1% pacjentów. U chorych przyjmujących nifedypinę odsetek ten wynosił 33,1% ($p < 0,05$). Uzyskano również istotną redukcję liczby epizodów niedokrwienych oraz skrócenie czasu ich trwania w obu grupach. Bisoprolol okazał się lekiem skuteczniejszym w ograniczaniu liczby (60% vs 29%) i czasu trwania tego niedokrwienia (68% vs 28%) [19].

Pod koniec pierwszej fazy 41% pacjentów przyjmujących bisoprolol było wolnych od epizodów niedokrwienych, natomiast w grupie otrzymujących nifedypinę odsetek ten wynosił tylko 15% ($p < 0,0001$). Podwojenie dawek leków w nieznaczny sposób wpłynęło na różnicę w ich skuteczności, istotność statystyczna była wyraźna aż do zakończenia badania. Dodatkowo bisoprolol zmniejszał liczbę zarówno wczesnoporannych, jak i popołudniowych przejściowych epizodów niedokrwienych. Nifedypina natomiast zmniejszała tylko liczbę późnopołudniowych incydentów niedokrwienych. U chorych ze stabilną dławicą piersiową częste epizody przejściowego niedokrwienia wykrywane w EKG są czynnikiem prognostycznym zgonów, zawałów serca, dławicy niestabilnej lub operacji kardiologicznych. W badaniu tym wykazano istotniejszy wpływ bisoprololu niż nifedypiny na redukcję występowania ww. incydentów kardiologicznych. Co więcej, czas trwania niemych epizodów niedokrwienych w 24-godzinnym zapisie EKG został istotnie zredukowany – z 19 min do 12 min w grupie przyjmującej bisoprolol w dawce 10 mg ($p < 0,05$). Również liczba ekstrasystolii komorowych zmniejszyła się u tych pacjentów o 80% [19]. W badaniu MIRSA (*Multicenter International Randomized Study of Angina Pectoris*) porównywano bezpieczeństwo i efektywność leczenia bisoprololem oraz atenololem pacjentów z dławicą piersiową indukowaną wysiłkiem fizycznym. Badanie zostało przeprowadzone w 11 ośrodkach i objęło 147 pacjentów. Pierwsza grupa (76 pacjentów) otrzymywała 10 mg bisoprololu, natomiast druga grupa (71 chorych) – 100 mg atenololu. Badanie trwało 12 tygodni i zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją. Pacjenci

podejmowali wysiłek fizyczny i notowali ewentualne epizody bólu dławicowego. Po 12 tygodniach w obu grupach uzyskano istotną statystycznie redukcję liczby dławicowych incydentów bólowych ($p < 0,05$). Maksymalna wydolność wysiłkowa pacjentów istotnie statystycznie wzrosła zarówno w grupie leczonej bisoprololem, jak i atenololem ($p < 0,05$). Pod koniec terapii 29% pacjentów leczonych 10 mg bisoprololu oraz 18% leczonych 100 mg atenololu nie odczuwało żadnych dolegliwości dławicowych podczas wysiłku fizycznego [20].

Podsumowanie

Choroba niedokrwienna serca stanowi ugruntowane wskazanie do zwolnienia spoczynkowej HR do 55–60/min. Leki β -adrenolityczne zmniejszają śmiertelność oraz liczbę nagłych zgonów sercowych, a także ryzyko zawału serca, zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [21, 22]. Najskuteczniejszymi lekami u tych chorych są więc β -adrenolityki kardioselektywne, lipofilne, pozbawione wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, do których należy właśnie bisoprolol [23]. Warto podkreślić, że bisoprolol jest liderem wśród preparatów w swojej grupie terapeutycznej i ma ugruntowaną pozycję w terapii kardiologicznej. W Polsce bisoprolol cieszy się niesłabnącą od wielu lat popularnością. Według danych IMS (*Intercontinental Marketing Services*) z 2017 r. był on ilościowo najczęściej przepisywanym β -adrenolitykiem. Świadczy to o jego wybitnych walorach farmakoterapeutycznych, a znajomość leku wśród polskich lekarzy stanowi kolejny argument za jego stosowaniem.

Piśmiennictwo

1. Kasprzak JD, Stępińska J, Wożakowska-Kapłon B i wsp. Optymalna częstość rytmu serca – aktualny cel terapii kardiologicznej. Stanowisko grupy ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 2012; 70: 1081-1094.
2. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477-1482.
3. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC i wsp. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-974.
4. Ho JE, Bittner V, Demicco DA i wsp. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease. Data from the Treating to New Targets (TNT) trial. *Am J Cardiol* 2010; 105: 905-911.
5. Lonn EM, Rambihar S, Gao P i wsp. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular

- events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Clin Res Cardiol* 2014; 103: 149-159.
6. Bangalore S, Messerli FH, Ou FS i wsp. The association of admission heart rate and in-hospital cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from 135 164 patients in the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 552-560.
 7. Zuanetti G, Mantini L, Hernández-Bernal F i wsp. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J* 1998; 19: F19-F26.
 8. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F-49F.
 9. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007; 28: 3012-3019.
 10. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K i wsp. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159-168.
 11. Filipiak KJ, Grabowski M, Opolski G. Farmakologia kliniczna leków beta-adrenolitycznych. W: Grodzicki T, Januszewicz A, Opolski G (red.). Leki beta-adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Via Medica, Gdańsk 2004.
 12. Flack JM, Nasser SA. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 777-787.
 13. Filipiak KJ, Tykarski A, Czarnecka D i wsp. Miejsce wazodylatacyjnych leków beta-adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. *Stanowisko ekspertów. Nadciśnienie Tętnicze* 2010; 14: 421-433.
 14. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2015; 1: 1-70.
 15. Maisch B, Borst U, Gerhards W, Wagner G. Effects of bisoprolol on cardiac performance in coronary heart disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 217.
 16. Maltz MB, Dymond DS, Nathan AW, Camm AJ. A comparison of once daily bisoprolol, 5 and 10 mg, and atenolol 100 mg in the treatment of angina pectoris. *Eur Heart J* 1987; 8 (supl. M): 37.
 17. Wagner G. The treatment of patients with angina pectoris with bisoprolol, a new highly selective β_1 -adrenoceptor antagonist. W: Birkenhäger WH i wsp. (red.): β -blockade agonist hypertension. Focus on bisoprolol. Proc. of a Symp., Scheveningen-Excerpta Med. Amsterdam 1988: 57.
 18. Prager G, Prager W, Hönig B. Effect of beta-adrenergic blockade on circadian rhythm of myocardial ischaemia in ambulatory patients with stable angina. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: 638.
 19. Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBs) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 20-24.
 20. de Muinck ED, Buchner-Moell D, van de Ven LL, Lie KI. Comparison of the safety and efficacy of bisoprolol versus atenolol in stable exercise-induced angina pectoris: a Multicenter International Randomized Study of Angina Pectoris (MIRSA). *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 870-875.
 21. Freemantle N, Cleland J, Young P i wsp. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-1737.
 22. Olsson G, Rehnqvist N. Reduction of nonfatal reinfarctions in patients with a history of hypertension by chronic postinfarction treatment with metoprolol. *Acta Med Scand* 1986; 220: 33-38.
 23. Reid JL, Frishman WH. Beta-adrenoreceptor blockers. W: Messerli FH (red.). Cardiovascular Drug Therapy. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Barylski, FESC
 Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii
 Medycznej – Centralny Szpital Weteranów
 pl. Hallera 1
 90-647 Łódź
 tel.: +48 42 639 30 80
 e-mail: mbarylski3@wp.pl