



Lilia Romanciuc, Ninel Revenco

APRECIEREA EFECTULUI BETA-BLOCANTULUI CARDIOSELECTIV BISOPROLOL ASUPRA INDICILOR CLINICI ȘI AI VARIABILITĂȚII RITMULUI CARDIAC LA COPIII CU PROLAPS DE VALVĂ MITRALĂ
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)
IMSP ICȘDOSMȘIC (director științific – dr. hab. medicină, prof. univ. P. Stratulat)

SUMMARY

ESTIMATION OF EFFECT OF CARDIOSELECTIV BETABLOKER (BISOPROLOL) ON CLINICAL SYMPTOMS AND HEART RATE VARIABILITY AT CHILDREN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE

Key words: mitral valve prolapse, heart rate variability, clinical symptoms, hemodynamic indicators, betabloker (bisoprolol).

Background: *studying of influence of betabloker (bisoprolol) on clinical symptoms and heart rate variability in children with mitral valve prolapse.*

Material and methods: *the carried out research has included 50 children, with mitral valve prolapse I and II degree, at the age from 7 till 18 years: I group (bisoprolol) - 30 (60,0 %) children, average age (12,90±0,53) years and II group (placebo) - 20 (40,0 %) children, average age (13,5±0,60) years, doses of bisoprolol (PO): 1,25-2,5mg/kg/dose with inspection of clinical symptoms and paraclinical investigations (ECG, ECO CG, Holter monitoring 24 hours, statistic and spectral parameters of heart rate variability, ambulatory blood pressure monitoring 24 hours). Follow-up at 1 and 3 months.*

Results: *results of research have revealed, that syndrome of mitral valve prolapse is accompanied by various clinical symptoms with prevalence of heart pains (90%) and palpitations in 88,0% cases.*

Conclusions: *heart rate represents an indicator for changes in autonomous nervous system functionality. Studies on heart rate variability have a diagnostic and prognostic role in physical examination of healthy people, athletes and different pathologic disturbances. The risk of arrhythmias in children with mitral valve prolapse (MVP) syndrome is hard to estimate but should not be ignored because of high prevalence of the disease in population. The influence of bisoprolol on indicators of heart rate variability it was characterized by decrease of statistics and spectral parameters characteristic for activity of sympathetic vegetative nervous system. Bisoprolol can be recommended in the scheme of treatment at children with symptomatic mitral valve prolapse as possesses high cardioselectivity (1:75).*

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТА КАРДИОСЕЛЕКТИВНОГО БЕТАБЛОКАТОРА БИСОПРОЛОЛ НА КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Проведенное исследование включает наблюдение 50 детей, в возрасте от 7 до 18 лет, с пролапсом митрального клапана (ПМК) I и II степени: I группа - 30 (60,0%) детей средний возраст (12,93±0,52) лет, которые получали бисопролол в дозе 1,25-2,5 мг/24 часа и II группа - 20 (40,0%) детей, средний возраст (13,55±0,60) лет, которые получали плацебо, изучались клинические показатели и результаты параклинических исследований (ЭКГ, УЗИ сердца, ЭКГ Холтер мониторинг 24 часа с изучением variability сердечного ритма, амбулаторное автоматическое мониторинг артериального давления). Результаты исследования выявили наличие у пациентов с ПМК различных клинических симптомов с преобладанием болей в области сердца (90,0%) и сердцебиений (88,0%). Сердечный ритм является индикатором изменений в автономной нервной системе. Исследования по variability сердечного ритма имеют диагностическую и прогностическую роль в физическом осмотре здоровых людей, спортсменов и выявлении различных патологических нарушений. Риск развития аритмий у детей с пролапсом митрального клапана трудно оценить, но не следует игнорировать из-за высокой распространенности болезни среди населения. Влияние бисопролола на параметры variability ритма сердца определил уменьшение статистических и спектральных параметров характерных для активности симпатической вегетативной нервной системы. Бисопролол может быть рекомендован в схеме лечения детей с симптомами ПМК, так как является препаратом наиболее высокой степени селективности (1:75).

Introducere

Incidența prolapsului valvular mitral (PVM) la copii variază de la 2% la 16% și depinde de metoda de examinare (auscultație, fonocardiografie, ecocardiografie) [4]. PVM mai frecvent este întâlnit în grupul de vârstă 7-15 ani, iar la vârste sub 10 ani se determină în proporții egale la băieții și fetițele [4]. După vârsta de 10 ani afecțiunea prevalează la fetițe (raportul băieții fetițe 1:2).

Definiția variabilității ritmului cardiac reprezintă o măsură a variației dintre două bătăi cardiace, ce se estimează prin evaluarea complexelor QRS succesive pe traseele ECG obținute timp de 24 de ore prin monitorizare ambulatorie ECG sau pe traseele ECG înregistrate pentru perioade determinate de timp.

Obiectivele monitorizării ambulatorii ECG la pacienții pediatrici sunt reprezentate de evaluarea simptomelor ce pot fi corelate cu prezența unei aritmii, a riscului la pacienții cu afectare cardiacă cunoscută și de evaluarea ritmului cardiac după tratamentul farmacologic al unei aritmii [2, 3, 5].

Există două metode de analiză a variabilității ritmului cardiac, și anume: analiza domeniului de timp (*time domain analysis*) și analiza domeniului de frecvență sau spectral (*frequency domain analysis*), ambele metode având valoare diagnostică echivalentă [1, 5, 6].

Analiza domeniului de timp are ca principiu detectarea fiecărui complex QRS cu măsurarea intervalelor dintre două complexe succesive QRS normale, calculându-se apoi frecvența cardiacă medie, diferența dintre cel mai scurt și cel mai lung interval RR, diferența dintre frecvența cardiacă nocturnă și diurnă.

Analiza domeniului de frecvență oferă informații asupra distribuției puterii funcției de frecvență. Aprecierea spectrală a variabilității intervalelor RR permite o evaluare cantitativă a influenței modulatorii vagale asupra frecvenței cardiace, furnizând totodată informații vizând activitatea sistemului simpatic [2]. Analiza spectrală permite evaluarea modulării vegetative a ritmului cardiac și se face în mod obișnuit prin transformare *Fourier* rapidă pentru separarea intervalelor RR în benzi de frecvență.

Recomandările Grupului de Lucru nr.4 al Colegiului American al Cardiologilor în problemele cardiomiopatiei hipertrofice și altor cardiomiopatii, PVM, miocardită și sindromul Marfan, din 2005, includ folosirea beta-blocaților la pacienții cu PVM și palpitații asociate cu tahiaritmii moderate sau creșterea simptomelor adrenergice și cu dureri retrosternale, cardialgii, anxietate, fatigabilitate [7].

Grupul de Lucru al Societății Europene de Cardiologie în utilizarea β -blocaților în maladiile cardiovasculare din 2004, recomandă indicarea lor în diverse tulburări de ritm supraventriculare conform nivelului de evidență [8].

Scopul studiului. Studiarea efectului betablocantului cardioselectiv (bisoprolol) asupra simptomatologiei

și parametrilor statistici și spectrali ai variabilității ritmului cardiac la copiii cu prolaps de valvă mitrală (PVM).

Material și metode. Studiul a fost efectuat pe un lot de 50 copii, cu vârsta cuprinsă între 7 și 18 ani, cu PVM gradul I și gradul II, spitalizați în secția de cardiologie a IMSP ICȘDOSMC, în perioada anilor 2008-2010, cu adresare primară, acuzând dureri precordiale, palpitații, iregularitatea ritmului cardiac, fatigabilitate, oboseală și dereglări vegetative (transpirații, extremități reci, dispoziție labilă, anxietate, excitabilitate, marmorarea extremităților).

Criteriile de includere în etapa de tratament au fost următoarele: prezența PVM de gradele I și II, tonusul vegetativ inițial simpaticotonic și reactivitate vegetativă hipersimpaticotonică, extrasistole supraventriculare și ventriculare la monitorizarea Holter ECG 24 de ore. Părinții pacienților au semnat un acord informat înainte de includerea în studiu. Din copiii eligibili au fost formate două loturi prin metoda de selecție aleatorie echilibrată: lotul I de bază, a inclus 30 copii (vârsta medie $12,93 \pm 0,52$ ani) cărora li s-a administrat bisoprolol în doza uzuală $1,25-2,5$ mg/24 ore și lotul II, lotul martor (vârsta medie $13,55 \pm 0,60$ ani) 20 de copii care au primit placebo. Ca placebo au fost utilizate pastile identice după formă, ambalaj cu substanțe de formare a speciilor comandate la Î.M. „Farmaco” S.A. Pacienții au fost evaluați inițial, la 1 lună și la 3 luni. Evaluarea inițială și cea repetată au inclus anchetarea, examenul clinic standard, ECG de repaus, ecocardiografie cu Doppler color, monitorizarea ambulatorie Holter ECG 24 ore cu evaluarea VRC și monitorizarea ambulatorie automată a TA 24 de ore. Monitorizarea pacienților în etapa de tratament a inclus și determinarea reacțiilor adverse posibile, complicațiilor la tratament. De menționat că după 1 lună de utilizare a preparatului la 1 pacient din lotul I tratamentul a fost modificat cu administrarea cordaronei (din motivele instalării dereglărilor de ritm cu modificări hemodinamice), 1 pacient a suspendat nemotivat tratamentul și 1 pacient nu s-a prezentat la evaluarea în dinamică. Astfel, în lotul I (copii cu tratament cu bisoprolol) la 1 lună s-au evaluat 27 copii, la 3 luni – 27 copii. În lotul placebo la 1 lună au fost evaluați 19 copii (un copil a fost exclus din studiu din motivele lipsei complianței), la 3 luni – 19 copii. Așadar, din cei 50 copii incluși în etapa de tratament au finalizat supravegherea 46 copii.

Discuții. Copiii din etapa de tratament incluși în studiu au fost divizați în trei grupuri în funcție de vârstă. Astfel, în grupul I au fost incluși copiii cu vârste cuprinse între 7-10 ani – 11 (22,0%) copii, în grupul II între 11-14 ani – 16 (32,0%) copii și grupul III a fost constituit din pacienți în perioada de pubertate tardivă având 15-18 ani – 23 (46,0%) [Figura 1].

Analiza copiilor din lotul examinat după vârstă a determinat predominarea grupului de vârstă 15-18 ani în 23 (46,0%) cazuri, cu prevalarea în lotul II (placebo) la 12 (60,0%) copii, loturile examinate nu se

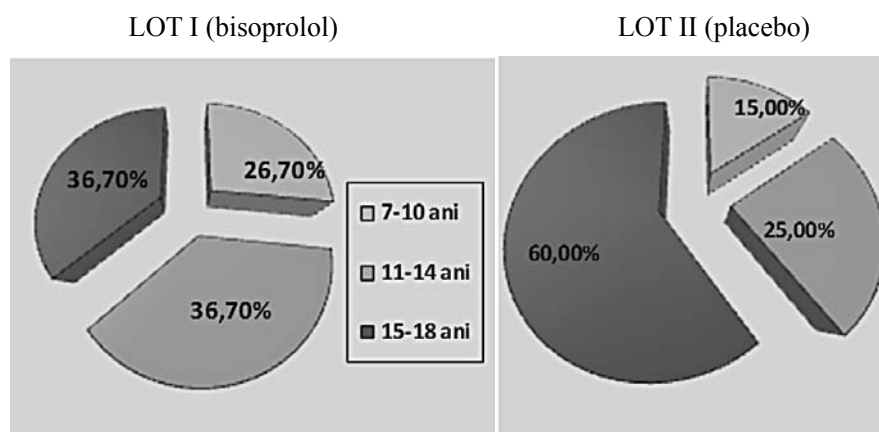


Fig. 1. Repartiția pe grupe de vârstă a copiilor cu PVM care au urmat tratamente de durată cu bisoprolol, n=50

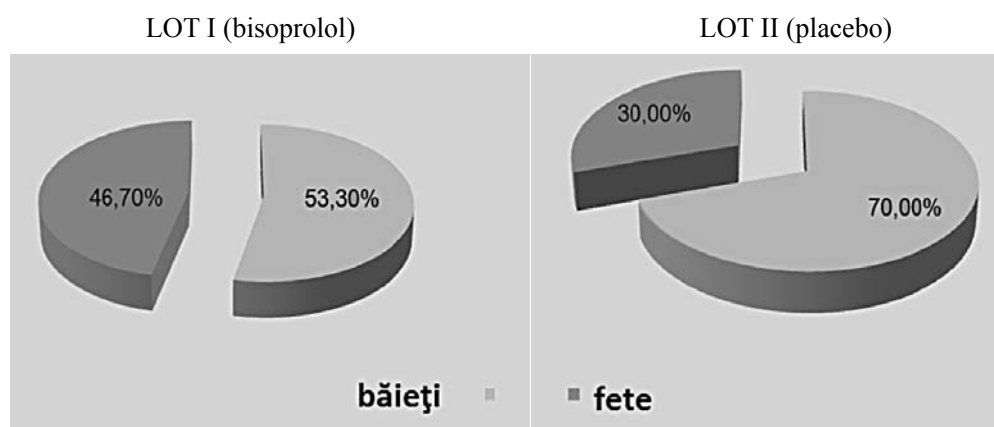


Fig. 2. Repartiția de sex a loturilor de copii care au administrat diferite formule de tratament, n=50

deosebeau semnificativ după vârstă ($p > 0,05$). După apartenența de sex lotul pacienților cu PVM a inclus 30 băieți (60,0%) și 20 (40,0%) fete. Repartiția după sex a copiilor examinați a demonstrat următoarele particularități (figura 2).

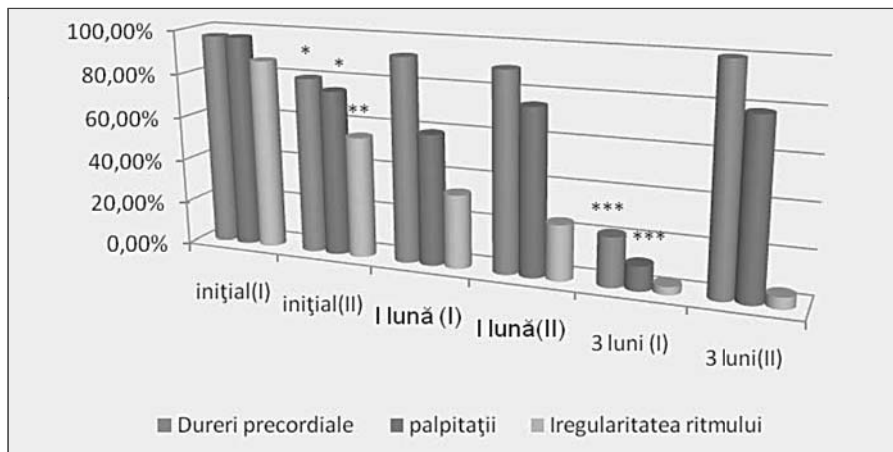
Studierea apartenenței de sex a demonstrat predominarea în ambele loturi a băieților - 16 (53,3%) băieți lotul I (bisoprolol) și 14 (70,0%) lotul II (placebo), cu diferențe statistice ne semnificative ($p > 0,05$).

Inițial toți copiii cu PVM incluși în etapa de tratament (au fost copii cu simpaticotonie și reactivitate hipersimpaticotonică) prezentau acuze de dureri precordiale (90,0%) cu predominarea caracterului înțepător, cu o durată de 10-20 minute, fiind provocate de asocierea diversilor factori (emoții, efort fizic, hiperventilație, dureri în repaus) la 80,0%. În 38,0% cazuri durerile precordiale erau cu iradiere. Palpitațiile de asemenea au fost destul de frecvente. Astfel, palpitațiile au fost prezente în 88,0% cazuri la copiii cu PVM și TFC și care aveau o durată de 20-30 minute în 43,0% cazuri. Senzații de iregularitate a ritmului cardiac cu predominarea în orele matinale au fost prezente la 37 (74,0%) copii.

Noi am analizat dinamica simptomatologiei clinice pe fundalul tratamentului cu bisoprolol la copii cu PVM. Astfel, analiza indicilor clinici în dinamică la o

lună a notat persistența durerilor precordiale la majoritatea copiilor din studiu - 25 (92,60%) copii din lotul I vs 18 (90,0%) copii din lotul II ($p > 0,05$), dar este de menționat faptul micșorării duratei durerilor precordiale de la 10-20 minute la 5-10 minute în lotul I (bisoprolol) în 13 (52,0%) cazuri, atunci când în lotul placebo durata durerilor precordiale nu s-a modificat ($p < 0,001$). În dinamică, la 3 luni, la fel persistau durerile precordiale - total pe grup la 25 (92,60%) copii. S-a notat o micșorare considerabilă a prezenței și duratei durerilor precordiale la copiii care urmau tratament cu bisoprolol în comparație cu placebo. Așadar, la pacienții lotului II (placebo) durerile precordiale au fost înregistrate la 19 copii (100,0%) vs 6 (22,22%) copii din lotul I ($p < 0,001$). Durata durerilor precordiale la majoritatea copiilor din lotul I la interval de 3 luni s-a micșorat până la 5-10 minute (5 copii; 83,33%), în timp ce în lotul placebo durata durerilor precordiale a rămas la valorile inițiale de 10-20 minute - 18 copii (94,74%; $p < 0,001$).

Analiza distribuției cantitative a pacienților cu PVM care prezentau acuze de palpitații pe fundalul tratamentului a notat persistența palpitațiilor în ambele loturi la interval de 1 lună ($p > 0,05$), dar aceste fenomene au cedat considerabil după 3 luni de tratament: 3 (11,11%) copii în lotul I (bisoprolol) vs 15 (78,95%)



Notă: * - $p < 0,05$
 ** - $p < 0,01$
 *** - $p < 0,001$

Fig. 3. Ponderea manifestărilor cardiovasculare pe fundalul tratamentului de durată cu bisoprolol al pacienților cu PVM, $n=50$

copii în lotul II (placebo medicat) [$p < 0,001$]. Este de menționat că palpitațiile se manifestau predominant în orele matinale și mai frecvent la copii din lotul II – 15 (78,95%) vs 3 (11,11%) copii în lotul I ($p < 0,001$).

Blocada beta-adrenergică nu a influențat asupra senzațiilor de iregularitate a ritmului cardiac. Astfel, acest fenomen persista la intervale de 1 și 3 luni în ambele loturi examinate. Iregularitate a ritmului cardiac la 1 lună au manifestat 14 (29,79%) copii cu PVM din lotul I (bisoprolol) vs 9 copii (33,33%) din lotul II ($p > 0,05$); dinamica la 3 luni a evaluat prezența la 1 (3,70%) copil din lotul I vs 1 (5,26%) copil în lotul II ($p > 0,05$) [figura 3].

Variabilitatea ritmului cardiac (VRC), măsură a variației dintre două bătăi cardiace, a fost măsurată prin evaluarea complexelor QRS succesive cu utilizarea analizei domeniului de timp și aprecierea parametrilor statistici: SDNN = deviația standard a mediei tuturor intervalelor R-R normale din 24 de ore și pNN50 = procentul de intervale R-R adiacente care diferă cu mai mult de 50 ms, calculat pe întreaga durată de 24 de ore a înregistrării [2]. Parametrii VRC analizați la pacienții cu PVM simptomatic sunt prezentați în Tabelul 1.

Parametrii statistici ai domeniului de timp a VRC (SDNN și PNN 50) apreciați inițial la copiii ambelor loturi nu se deosebeau semnificativ ($p > 0,05$).

Dinamica la o lună și 3 luni a acțiunii bisoprololului asupra parametrului SDNN, ce reprezintă estimatorul global al VRC reflectă o scădere mai vădită a parametrului în comparație cu valorile inițiale la copiii lotului II (-6,60; -4,89) vs la copiii lotului I (-1,48; -4,15), diferența cu nivelul inițial al SDNN cu grupurile evaluate a fost discretă ($p > 0,05$).

Evaluarea parametrului statistic în timp real PNN50 în dinamică la o lună și 3 luni de tratament cu bisoprolol a demonstrat o creștere în comparație cu valorile inițiale în lotul I (6,42; 3,87) vs o scădere la pacienții lotului II (-0,40; -1,28) care au administrat placebo ($p < 0,01$; $p < 0,05$).

Tabelul 1

Dinamica parametrilor statistici ai variabilității ritmului cardiac în tratamentul de durată cu bisoprolol la pacienții cu PVM, $n=50$

Parametrii	lot I			lot II			p	
	N	M	m	N	M	m		
SDNN, ms	inițial	30	156,1	6,98	20	182,75	11,6	>0,05
	1 lună	27	155,41	6,93	20	176,15	11,02	>0,05
	3 luni	27	152,74	6,71	19	178,84	11,68	>0,05
	Δ i-1	27	-1,48	3,96	20	-6,60	5,36	>0,05
	Δ i-3	27	-4,15	5,63	19	-4,89	5,48	>0,05
PNN50, %	inițial	30	20,32	2,33	20	27,01	3,0	>0,05
	1 lună	27	27,31	2,79	20	26,6	2,95	>0,05
	3 luni	27	24,76	2,48	19	26,14	2,98	>0,05
	Δ i-1	27	6,42**	1,85	20	-0,40	0,67	<0,01
	Δ i-3	27	3,87	2,44	19	-1,28	0,65	<0,05

Astfel, conform datelor analizei în domeniul timp care denotă o creștere a parametrului statistic calculat pe parcursul a 24 de ore, PNN50 după administrarea bisoprololului la pacienții lotului I și nu a permis de a constata o reducere a valorilor medii ale parametrului statistic SDNN față de valorile inițiale la copiii lotului I.

Terapia de durată cu bisoprolol a semnalat modificări benefice prin activitatea sistemului nervos vegetativ parasimpatic și scăderea activității sistemului nervos vegetativ simpatic la pacienții cu PVM.

Am continuat studiul evaluând variabilitatea ritmului cardiac prin analiza spectrală a modulării vegetative a ritmului cardiac prin transformare Fourier rapidă pentru separarea intervalelor RR în benzi de frecvență înaltă (HF), joasă (LF), foarte joasă (VLF) și raportul LF/HF.

Parametrii analizei spectrale a VRC au exprimat

tendință în predominarea valorilor medii ale parametrilor spectrali de frecvență joasă (LF) și foarte joasă (VLF) la pacienții cu PVM simptomatic, ceea ce explică activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic.

Terapia de durată cu bisoprolol a semnalat modificări benefice la o lună a valorilor medii ale parametrilor de frecvență joasă (LF) și parametrilor de frecvență foarte joasă (VLF) cu o reducere nesemnificativă la pacienții lotului I (-6502,33 ms) vs (-47,43 ms) la pacienții lotului II și la pacienții lotului I (-66334,41 ms) vs (-2291,71 ms) la copiii lotului II ($p > 0,05$).

Evaluarea dinamică a valorilor medii ale parametrilor spectrali (VLF) și (LF) în tratamentul de durată cu bisoprolol la dinamică de 3 luni a înregistrat la fel o reducere nesemnificativă la pacienții lotului I (-43652,07; -6013,42 ms) vs copiii din lotul II (-3077,73; -71,33 ms) [$p > 0,05$], ceea ce denotă o tendință spre scădere a predominării activității sistemului nervos vegetativ simpatic la pacienții din lotul I.

Raportul LF/HF, considerat drept parametru al echilibrului simpato-vagal, a prezentat valori medii cu o micșorare la dinamică de o lună (-1,34±0,84) vs (-0,08±0,11) la copiii lotului II ($p > 0,05$). Terapia de 3 luni a semnalat o micșorare a valorilor medii ale raportului LF/HF la copiii lotului I (-0,44±0,78) vs (-0,03±0,05) la copiii lotului II, în comparație cu nivelul inițial, ceea ce reprezintă o expresie a balanței sistemului nervos vegetativ simpatic – parasimpatic.

Datele prezentate ne-au permis de a constata, în urma analizei spectrale a VRC la pacienții cu PVM și TFC după o lună și 3 luni de tratament, o reducere mai importantă a valorilor medii ale parametrilor spectrali ce caracterizează activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic la copiii lotului I. Acțiunea bisoprololului asupra parametrilor spectrali ai VRC poate fi explicată prin blocarea receptorilor β adrenergici ceea ce contribuie la blocarea acțiunii sistemului nervos vegetativ simpatic și activarea sistemului nervos vegetativ parasimpatic.

Astfel, rezultatele determinate au permis de a constata că bisoprololul a semnalat modificări benefice asupra blocării activității sistemului nervos vegetativ simpatic și a contribuit la activarea sistemului nervos vegetativ parasimpatic.

Toate acestea induc ipoteza că bisoprololul, administrat în doză uzuală de 1,25-2,5 mg/zi o priză în tratamentul de durată, poate fi utilizat la pacienții cu PVM simptomatic în asociere cu tonusul vegetativ inițial simpaticotonie și reactivitate vegetativă hipersimpaticotonie.

Concluzii

1. Grupul de pacienți cu prolaps de valvă mitrală care urma să fie monitorizat subcurativ s-a format din copiii cu tonus vegetativ inițial simpaticotonie și o reactivitate vegetativă hipersimpaticotonică, ce au manifestat dureri precordiale în 90,0%, palpații în 88,0% și iregularitatea ritmului cardiac în orele matinale în 74,0% din cazuri.

2. Analiza în timp real a parametrilor statistici ai variabilității ritmului cardiac la pacienții cu prolaps de valvă mitrală simptomatic în tratamentul de durată cu bisoprolol a semnalat modificări în dinamică la o lună și la 3 luni: micșorarea parametrului SDNN (-6,60; -4,89) în lotul placebo vs (-1,48; -4,15) la pacienții cu bisoprolol ($p > 0,05$); creșterea parametrului PNN50 în lotul bisoprolol (6,42; 3,87) vs o scădere (-0,40; -1,28) în lotul placebo ($p < 0,01$; $p < 0,05$).

3. Aprecierea parametrilor spectrali ai variabilității ritmului cardiac la 1 lună și la 3 luni de medicație cu bisoprolol a evidențiat o anumită reducere a valorilor medii ale parametrilor spectrali LF (-6502,33 ms; -6013,42 ms) vs (-47,43 ms; -71,33 ms), comparativ cu pacienții lotului placebo ($p > 0,05$), precum și a valorilor medii ale VLF la pacienții medicați cu bisoprolol (-66334,41 ms; -43652,57 ms) vs (-2291,71 ms; -3077,53 ms) față de lotul placebo ($p > 0,05$).

Bibliografie

1. **Akutsu Y. et al.** The Significance of Cardiac Sympathetic Nervous System Abnormality in the Long-Term Prognosis of Patients with a History of Ventricular Tachyarrhythmia. În: *Journal of Nuclear Medicine*, 2009, vol. 50(1), p. 61-67.

2. **Camm J. et al.** Guidelines Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. În: *Eur. Heart J*, 1996, vol. 17, p. 353-381.

3. **Makimbetova C.** Variability of vegetative regulation of childhood cardiac rhythm during high altitude adaptation. În: *German Medical Science. 33rd International Congress on Electrocardiology*, Cologne, 28.06.-01.07.2006, Düsseldorf, Köln, 2007, vol. 6, p. 145.

4. **Poothirikovil V.** Mitral Valve Prolapse, Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine. În: *Cardiology*. 2008, vol. 8, p. 1-11.

5. **Priori S.** et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. În: *Eur Heart J*, 2001, vol. 22, p. 1374- 1450.

6. **Slobodskaya E., Tataurov Y.** Autonomic Cardiac Rhythm Regulation and Temperament in Infancy. În: *Human Physiology*, 2001, vol. 27(2), p. 205-209.

7. **Task Force 4:** HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome Barry J. Maron, MD, FACC, Chair, Michael J. Ackerman, MD, PhD, FACC, Rick A. Nishimura, MD, FACC, Reed E. Pyeritz, MD, PhD, Jeffrey A. Towbin, MD, FACC and James E. Udelson, MD, FACC, *J Am Coll Cardiol*. 2005, vol. 45, p. 1340-1345

8. **The Task Force on Beta – Blockers** of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2004, vol. 25, p. 1341-1362

Recepționat 05.09.2012