

BETA BLOCANTELE: SUNT TOATE LA FEL?

F. Armeanu*

REZUMAT

Autorul trece în revistă beta-blocantele folosite în terapeuica actuală, evidențiind proprietățile lor farmacologice. În funcție de aceste proprietăți se recomandă spectrul de indicații precum al contraindicațiilor caracteristice, al efectelor adverse, tratându-se diferite aspecte de patologie din aceste puncte de vedere (HTA, boala cardiacă, ischemică, aritmiile, cardiopatii, insuficiențe cardiace).

Cuvinte cheie: β -blocante

ABSTRACT

The β -blockers: are all the same?

The author is reviewing the beta-blockers used in the therapeutics and their pharmacological properties. The author is recommending the indications, contraindications and adverse effects and he is reviewing some aspects of pathology from this point of view (arterial hypertension, ischemic cardiac illness, cardiomyopathies, cardiac failure).

Key words: β -sblockers.

Blocantele receptorilor beta adrenergici (beta blocantele) sunt una dintre clasele de medicamente larg folosite în cardiologie. Figurează în ghidurile de tratament ale hipertensiunii arteriale (1), au indicații largi în boala cardiacă ischemică, atât în angina stabilă, în angina instabilă și în infarctul de miocard (2), sunt folosite în aritmii dar și în cardiomiopatia hipertrofică. Deși unele ghiduri de tratament includ deja utilizarea beta blocantelor în insuficiența cardiacă, ea este încă în curs de evaluare (3). O serie de afecțiuni extracardiace beneficiază și ele de tratamentul cu beta blocante: hipertensiunea portală, glaucomul, migrena, tremorul esențial, sindroamele anxioase, hipertiroiziile etc.

Din 1964, când James Block publica primele rezultate clinice cu propranololul, rămas și azi beta blocantul de referință, au apărut substanțe cu noi proprietăți farmaceutice (vezi tabel 1): betablocante beta₁ selective, cu activitate simpatică intrinsecă, cu acțiune anestezieică de membrană, cu acțiune alfa-blocantă asociată, hidrosolubile, cu acțiune prelungită. Fiecare calitate nou adăugată își propune să adapteze mai bine beta blocantele diverselor situații clinice, să reducă incidența sau severitatea unor reacții adverse, să crească eficiența și complianța terapeutică.

Ghidurile de tratament nu ne spun însă și ce beta-blocant să folosim. Proprietățile farmacodinamice și farmacocinetice pot modula alegerea beta blocantului potrivit pentru un pacient (vezi tabel 2)

Beta-blocante beta₁-selective

Apariția sau agravarea fenomenelor bronhospastice limitează folosirea beta-blocantelor la un important număr de pacienți (6% din pacienții hipertensivi prezintă și astm bronșic). Beta-blocantele beta₁ selective produc o mai mică reducere a VEMS sub tratament, fiind mai bine tolerate de pacienții astmatici sau cu boală pulmonară obstructivă cronică.

Beta-blocantele nonselective inhibă activitatea lipoprotein-lipazei ceea ce duce la creșterea trigliceridelor serice și a

Tabelul nr. 1 - Clasificarea beta blocantelor (după Bristow)

Generația	Mecanism	Exemple
I	beta blocante neselective	Propranolol Timolol
II	beta blocante β_1 selective	Metoprolol, Atenolol, Talinolol
III	Alte proprietăți 1. vasodilatatoare ● α_1 blocante ● β agonisti periferici ● vasodilatatoare directe 2. activitate simpatică intrinsecă 3. blocante ale canalelor de K ⁺	Labetalol și Carvedilol Pindolol Bucindolol Acbutolol și Xamoterol Sotalol

nivelului seric de VLDL și scăderea HDL - colesterolului. Beta-blocantele beta₁-selective protejează profilul lipidic al pacientului, producând o mai mică creștere a trigliceridelor plasmatice și o mai mică reducere a HDL-colesterolului.

Utilizarea beta-blocantelor la pacientul diabetic duce la atenuarea simptomelor vegetative care însoțesc hipoglicemia și favorizează reacțiile hipoglicemice prin inhibarea glicogenolizei și a gluconeogenezei (fenomene beta₂-dependente). Prin folosirea unor beta blocante beta₁ selective se reduce incidența reacțiilor hipoglicemice. Toate beta blocantele maschează însă reacțiile adrenergice provocate de hipoglicemie.

Tonusul arterelor periferice depinde de densitatea și gradul de activare a receptorilor alfa (vasoconstrictori) și beta₂ (vasodilatatori). Blocarea selectivă a receptorilor beta₁ păstrează un raport favorabil între receptorii beta₂/alfa și reduce incidența fenomenelor de ischemie periferică.

* Dr. Floricel Armeanu - asistent universitar, UMF Carol Davila București, Clinica Medicală - CARITAS

Tabel nr. 2

- Proprietățile farmaceutice ale beta-blocantelor

Proprietatea farmacologică	Pacienți țintă	Exemple
Beta blocante beta ₁ selective	<ul style="list-style-type: none"> ● bronhospasm ● diabet zaharat ● dislipidemie ● arteriopatii periferice 	Metoprolol Atenolol Acebutolol Talinolol
Beta blocante cu activitate simpatică intrinsecă	<ul style="list-style-type: none"> ● insuficiență cardiacă/ disfuncție ventriculară ● bradicardie marcată ● arteriopatii periferice ● diabet zaharat ● dislipidemie 	Pindolol Acebutolol Labetalol
Beta blocante cu acțiune alfa-blocantă	<ul style="list-style-type: none"> ● bronhospasm ● arteriopatii periferice ● insuficiență cardiacă ● insuficiență renală ● criză hipertensivă ● Hipertensivi vârstnici, negri 	Labetalol Carvediolol
Beta blocante liposolubile	<ul style="list-style-type: none"> ● risc crescut de moarte subită ● insuficiență renală 	Propranolol Metoprolol Alprenolol Pindolol Labetalol Talinolol
Beta-blocante hidrosolubile	<ul style="list-style-type: none"> ● insuficiență hepatică ● reacții adverse neurologice importante 	Atenolol Nadolol Acebutolol
Beta blocante cu acțiune anestezică de membrană	<ul style="list-style-type: none"> ● aritmii 	Propranolol Pindolol

Beta₁-selectivitatea este dependentă de doză, la concentrații serice mari caracterul selectiv se pierde. De aceea la pacientul astmatic, dislipidemic, diabetic, arteritic, trebuie folosite dozele minime eficiente. Preparatele cu eliminare prelungită, care nu realizează fluctuații mari ale nivelului seric al beta blocantelor asigură o selectivitate reală.

Beta blocantele cu activitate simpatică intrinsecă

Pindololul, acebutololul și oxprenololul sunt cele mai folosite betablocante cu activitate simpatică intrinsecă. Aceste substanțe se comportă ca agoniști beta-adrenergici slabi atunci când nivelul activității simpatică este redus dar când nivelul catecolaminelor este crescut (stress, efort) au acțiune beta-blocantă prin împiedicarea acțiunii pe receptori a unor agenți adrenergici puternici.

Beta-blocantele cu acțiune simpatică intrinsecă scad mai puțin frecvența cardiacă și debitul cardiac, și sunt de ales la pacienții la care alte preparate au dus la o bradicardie excesivă sau la intoleranță la efort.

Activitatea simpatică intrinsecă le face utile la pacienții cu diabet zaharat sau arteriopatii periferice (ca și betablocantele beta₁-selective). Pindololul și acebutololul au cel mai bun efect asupra lipidelor plasmatice dintre toate beta blocantele (scad trigliceridele plasmatice și cresc HDL colesterolul).

Beta-blocantele cu activitate simpatică au fost proiectate mai ales pentru pacienții cu disfuncție de ventricul stâng, fiind lansate într-o epocă în care în tratamentul insuficienței

cardiace accentul era pus pe tratamentul inotrop pozitiv. Folosirea lor a cunoscut un recul atunci când s-a constatat că medicamentele inotrop-pozitive reduc supraviețuirea pacienților cu insuficiență cardiacă și că gradul de activare neuromorală, inclusiv nivelul catecolaminelor serice, este un factor independent de prognostic prost la acești pacienți. Trialurile care au arătat efecte favorabile ale beta-blocantelor în insuficiența cardiacă nu au utilizat beta blocante cu activitate simpatică intrinsecă ci beta-blocante selective (metoprolol) sau beta-blocante cu acțiune alfa-blocanta concomitentă (carvedilol).

În practică s-a dovedit că la pacienții cu angină severă, la cei cu angor nocturn, precum și la pacienții post-infarct de miocard beta blocantele cu acțiune simpatică au o acțiune protectoare mai redusă decât celelalte beta-blocante.

Beta-blocante cu acțiune anestezică de membrană

Acțiunea chinidin-like a anumitor beta blocante, în special propranololul, a fost considerată un potențial avantaj pentru pacienții care asociază aritmii la hipertensiunea arterială sau boala cardiacă ischemică. Acțiunea anestezică de membrană a propranololului este evidentă la concentrații mult mai mari decât cele folosite uzual în practică. Încercările de dezvoltare ale unor noi preparate, cu acțiune anestezică la doze uzuale au fost abandonate odată cu publicarea rezultatelor studiului CAST, care a arătat creșterea mortalității la pacienții post-infarct de miocard tratați cu antiaritmice din clasa I. Trialul SWORD a încercat disocierea proprietăților beta-blocante de

cele de antiaritmie (de clasa a III-a) ale sotalolului. În prevenirea morții subite cardiace d-sotalolul, fără acțiune beta-blocantă dar cu acțiune antiaritmie, este mult mai puțin eficace decât amestecul racemic, în care l-sotalolul are acțiune beta-blocantă.

Beta-blocante cu acțiune concomitent alfa-blocantă

Labetalolul este un alfa- și beta- blocant recomandat în hipertensiune. Este util în criza hipertensivă, (fiind disponibil și sub formă injectabilă). La anumite categorii de pacienți, de regulă rezistenți la tratamentul beta-blocant: negri, vârstnici, labetalolul pare a fi superior beta-blocantelor clasice. Este bine tolerat de pacienții cu arteriopatii periferice și de cei cu insuficiență renală.

Carvedilolul, un alt alfa- și beta-blocant este evaluat mai ales în tratamentul insuficienței cardiace.

Liposolubilitatea beta blocantelor

Beta-blocantele liposolubile (propranolol, metoprolol) au o metabolizare predominant hepatică prezentând fenomenul de inactivare de prim pasaj la administrarea orală. Fenomenul este saturabil, fiind mai puțin important când se folosesc doze mari și este autolimitat în administrarea prelungită. Beta-blocantele liposolubile sunt supuse unei mari variabilități de farmacocinetice datorită diferitelor fenotipuri oxidative existente. Printre caucazieni există frecvent indivizi cu o rată redusă de metabolizare a beta-blocantelor liposolubile ceea ce poate explica "sensibilitatea" unor pacienți la doze mici de propranolol, de exemplu.

Beta-blocantele hidrosolubile au eliminare renală. La pacienții cu insuficiență renală putem alege un beta-blocant liposolubil pe când la pacienții cu insuficiență hepatică unul hidrosolubil.

Folosirea beta-blocantelor se însoțește adesea de tulburări neuropsihice de tipul sedării, depresiei, fatigabilității. Beta blocantele hidrosolubile străbat lent bariera hematoencefalică și ating în lichidul cefalorahidian concentrații mult mai mici față de concentrațiile plasmatice. Din acest motiv s-a presupus ca beta-blocantele hidrosolubile ar fi mai bine tolerate decât cele liposolubile din punct de vedere al reacțiilor adverse neurologice. Studiile clinice nu au confirmat această ipoteză, între metoprolol (liposolubil) și atenolol (un beta blocant hidrosolubil) neexistând diferențe în ceea ce privește incidența reacțiilor adverse neuropsihice. Dintre toate beta-blocantele, propranololul (tot liposolubil), are cea mai mare rată a sedării dar cel puțin o parte a efectelor sale se datorează acțiunii sale pe receptorii dopaminergici și serotoninergici și nu efectelor beta-blocante centrale. De altfel propranololul are rezultate superioare celorlalte beta-blocante în tratamentul migrenei și al tremorului esențial tocmai datorită acțiunii sale asupra acestor neuroreceptori.

Date experimentale au arătat că beta-blocantele lipofile, în special metoprololul, sunt mai eficiente decât cele hidrofile în prevenirea creșterii tonusului simpatic la stress. O serie de studii clinice au arătat o mai mare eficiență a profilaxiei morții subite cu metoprolol decât cu atenolol.

Durata de acțiune a beta-blocantelor

Durata de acțiune a unui medicament, și implicit intervalul de administrare, au o mare importanță în asigurarea complianței terapeutice, beta-blocantele cu administrare în 1 - 2 prize pe zi fiind de obicei mai ușor acceptate de către pacient. Datorită fixării lor pe receptori timpul de acțiune al beta-blocantelor este mai lung decât timpul de înjumătățire plasmatic. Doar nadololul și acebutololul au un timp de înjumătățire prelungit. Pentru celelalte beta-blocante s-au elaborat forme farmaceutice cu eliberare lentă care permit administrarea în doar 1 - 2 prize pe zi.

În cazul beta-blocantelor beta-selective, de tipul metoprololului sau atenololului, selectivitatea este dependentă de concentrația plasmatică. De aceea folosirea unor forme farmaceutice ce generează niveluri relativ constante, timp de 24 de ore, asigură o cardioprotecție eficientă și o beta-selectivitate reală.

O serie de semnale de alarmă au fost trase din analiza utilizării anticalcicelor cu durată scurtă de acțiune, de tipul nifedipinei. Folosirea unor preparate cu durată scurtă de acțiune se însoțește de o creștere a mortalității, mai ales la pacienții cu cardiopatie ischemică. Existența unor niveluri serice de vârf mari ale agentului antihipertensiv generează o scădere importantă a tensiunii arteriale urmată de o reacție neuro-umorală reflexă cu efect "deleter".

Lansarea unor noi forme farmaceutice de beta-blocante, de exemplu Betaloc ZOK, care asigură o absorbție cvasicontinuu, (Zero Order Kinetic) fără vârfuri importante ale concentrației plasmatice, asigură o beta-selectivitate reală și oferă premisele unei mai bune cardioprotecții.

Principalele indicații ale beta-blocantelor

Beta-blocantele în tratamentul hipertensiunii arteriale

Conform JNC V (The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) prima treaptă de tratament în hipertensiune este reprezentată de beta-blocante și diuretice. Doar pentru aceste două clase de medicamente s-a arătat că tratamentul pe termen lung al hipertensiunii duce la reducerea mortalității cardiovasculare.

Contraindicațiile tratamentului beta-blocant în hipertensiune sunt:

- astm bronșic, sau BPOC;
- insuficiență cardiacă cu disfuncție sistolică;
- boală de nod sinusal sau bloc atrio-ventricular de grad mai mare decât 1.

Beta-blocantele trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu diabet insulino-dependent și la cei cu boli vasculare periferice. Hipertensivul diabetic are un risc crescut de boala cardiovasculară, de aceea sunt foarte importante atât normalizarea valorilor tensionale cât și controlul celorlalți factori de risc (dislipidemie, fumat). La pacientul diabetic nici un antihipertensiv nu este contraindicat dar nici unul nu este ideal. Beta blocantele 1-selective sunt mai avantajoase datorită efectelor pe metabolismul lipidic și glucidic.

Jumătate dintre hipertensivi asociază și alte boli - mai ales boala cardiacă ischemică, diabet, dislipidemie, aritmii, etc. - iar pentru aceștia beta-blocantul este de preferat diureticelor. Dintre beta-blocante cele beta 1-selective (metoprolol, talinolol, atenolol) au avantajul protecției profilului lipidic, un alt factor de risc important. În câteva trialuri (MAPHY-Metoprolol Atherosclerosis Prevetion in Hypertensives, IPPPSH-International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension) beta-blocante lipofile (metoprolol) au redus moartea subită cardiacă la pacienții hipertensivi, ceea ce a generat ipoteza lipofilicității ca factor cheie în prevenirea morții subite cardiace.

Beta-blocantele în boala cardiacă ischemică

Beta-blocantele stau la baza tratamentului *anginei stabile de efort*; reduc frecvența crizelor anginoase și cresc pragul anginos. FDA (agenția SUA pentru controlul medicamentelor) a aprobat patru beta-blocante pentru tratamentul anginei: atenolol, metoprolol, nadolol și propranolol. Alegerea beta-blocantului trebuie făcută în funcție de patologia asociată (vezi tabelul nr. 2). Datorită efectului mai redus pe lipoprotein-lipază, beta blocantelor beta 1-selective sunt de preferat.

În *angina instabilă* bolnavul care nu primește beta-blocant va primi, asociat sau nu nitrați și/sau anticalcice. La pacientul care este deja sub tratament beta-blocant trebuie optimizate dozele. Utilizarea beta blocantelor diminuează simptomatologia și scade incidența infarctelor.

Beta-blocantele în *infarctul miocardic acut*. Tratamentul cu beta blocante în infarctul miocardic acut este indicat în primele 12 ore de la debut, cu sau fără tratament trombolitic asociat. Administrarea lor reduce întinderea infarctului, incidența complicațiilor și, la pacienții trombolizați, rata reocluziilor. Beneficiul este mai redus la pacienții cu infarct non-Q. Mortalitatea la externare scade de la 4,9% la 4,3%, efectul asupra mortalității fiind evident din primele 24 ore. Beta-blocantele sunt indicate și după 12 ore la pacienții cu recurența durerii sau cu fibrilație atrială cu alura ventriculară rapidă.

Pe lângă contraindicațiile obișnuite (BPOC sever, istoric de astm, PR > 0,24 sec., BAV gr. II sau III, arteriopatie periferică severă). Următoarele condiții constituie contraindicații specifice ale tratamentului beta-blocant în infarctul miocardic acut:

- alura ventriculară < 60;
- tensiunea arterială < 100;
- insuficiența cardiacă moderată sau severă;
- semne de hipoperfuzie periferică;
- diabet zaharat insulino-dependent.

Profilaxia secundară post infarct. Beta-blocantele se folosesc în săptămânile și lunile care urmează infarctului, pentru profilaxia secundară, chiar dacă a fost folosit sau nu pentru tratamentul infarctului miocardic acut. La pacienții la care nu s-au putut administra beta-blocante în faza acută a infarctului (de exemplu cei ce s-au prezentat târziu la pacienți cu contraindicații temporare), și care nu au contraindicații pentru tratamentul beta-blocant, acesta trebuie introdus la sfârșitul primei săptămâni post-infarct.

Beta-blocantele reduc mortalitatea pe termen lung cu 25 - 33% și efectul benefic al betablocantelor este mai mare la pacienții cu risc crescut (infarct anterior, infarct multiple, vârstnic, disfuncție de ventricul stâng, cu extrasistole

ventriculară); dacă tratamentul beta-blocant este bine tolerat el trebuie continuat cel puțin 2 - 3 ani post-infarct.

În alegerea unui beta-blocant post-infarct trebuie ținut cont de particularitățile pacientului (vezi tabel nr. 2). Studiile clinice ample care au arătat utilitatea beta-blocantelor la acești pacienți au folosit metoprolol (MIAMI - Metoprolol in Acute Myocardial Infarction, TIMI II B-Thrombolysis in Myocardial Infarction), atenolol (ISIS-1-International Study of Infarct Survival), propranolol (BHAT - Beta Blocker Heart Attack Trial). În plus beta-blocantele liposolubile par a fi superioare celor hidrosolubile în prevenirea morții subite cardiace.

Beta-blocantele în aritmii

Beta-blocantele sunt utilizate în tahiaritmiile ventriculare și supraventriculare, în special cele din boala cardiacă ischemică, dar și din alte boli cardiovasculare sau, de exemplu, în hipertiroidie. Scad alura ventriculară la pacienții cu fibrilație atrială și flutter atrial. Reduc incidența acceselor de tahiaritmii supraventriculare. Reduc numărul extrasistolelor ventriculare și supraventriculare, mai ales când apariția lor e legată de ischemia miocardică, efort, sau alte stări cu tonus simpatic crescut.

În studiul CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) beta blocantele s-au dovedit a fi singurele antiaritmice utile în prevenirea morții subite la pacientul post-infarct.

În studiul ESVEM (The Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring) sotalolul, un beta-blocant cu proprietăți antiaritmice de clasa a III-a, s-a dovedit a fi superior tuturor antiaritmicelelor de clasa I folosite (procainamida, chinidina, mexiletina, pirmenal, imipramina, propafenona).

Studiile experimentale au arătat superioritatea beta-blocantelor lipofile față de cele hidrofile în prevenirea aritmiilor induse de ischemie.

Beta-blocantele în cardiomiopatia hipertrofică

Folosirea beta-blocantelor la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică duce la ameliorarea simptomelor (în special dispneea și durerea precordială), și la creșterea toleranței la efort. Unii autori consideră beta-blocantele de primă alegere, rezervând anticalcicele și disopiramida cazurilor ce nu răspund la beta-blocante. Toți autorii sunt de acord că la pacienții cu forme obstructive beta-blocantele sunt medicamente de primă intenție deoarece anticalcicele au și un efect vasodilatator, ce poate agrava obstrucția dinamică.

La pacienții ce asociază fibrilație atrială, beta-blocantele controlează alura ventriculară.

Nu este dovedit beneficiul tratamentului beta-blocant la pacienții asimptomatici cu cardiomiopatie hipertrofică.

Beta-blocantele în insuficiența cardiacă

Beta-blocantele beta 1-selective (metoprolol) reduc morbiditatea la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă și la unii pacienții cu insuficiență cardiacă. Efectele favorabile par a fi consecința reducerii tonusului simpatic cardiac, scăderea alurii ventriculare cu prelungirea diastolei, a sensibilizării receptorilor cardiaci la catecolamine.

Beta-blocantele vasodilatatoare au de asemenea rezultate promițătoare în insuficiența cardiacă. Pe lângă efectele beta 1,2 și alfa blocante mai intervin și acțiunea antioxidantă și de remodelare vasculară a carvedilolului.

Tratamentul beta-blocant trebuie inițiat în spital, la pacienții la care tratamentul cu vasodilatatoare și diuretice a eșuat, cu titrarea progresivă a dozelor, cu începere de la doze foarte mici (6,25 mg metoprolol), fiind indicat în insuficiența cardiacă imperfect echilibrată sub diuretic și vasodilatatoare. Beneficiul maxim este înregistrat la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă, urmați de cei cu cardiomiopatie ischemică și cei cu insuficiență cardiacă cu frecvența cardiacă crescută.

În concluzie, noile generații de betablocante și noile forme farmaceutice permit o mai bună adaptare a tratamentului beta-blocant la tot mai mulți pacienți cardiovasculari și deschid noi orizonturi terapeutice.

BIBLIOGRAFIE

1. ACC/AHA Task Force Report: Committee on Evaluation and Management of Heart Failure, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996; 26: 1376 - 98.
2. Gengo E.M., Huntoon L., Mc Hugh W.B.: Lipid-soluble and Water-soluble BETA-Blockers, *ARCH Intern Med* 1987; 147: 39 - 43
3. Hennekens C.M., Albert C.M., Susan M.D. et al.: Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction -

Evidence from clinical trials. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1660 - 1667

4. MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405 - 12.

5. Psaty BM, Heckbert S.R., Koepsell TD et al.: The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5

6. Rutherford J.D., Braunwald E.: Chronic Ischemic Heart Disease, pag. 1292 - 1365 ed. Braunwald E., Heart Disease, Philadelphia, Saunders 1992

7. Spirito P, Seidman C.E., McKenna W.L., Maron B.J.: The Management of Hypertrophic Cardiomyopathy, *N. Engl. J. Med.* 1997; 336; 775 - 783.

8. The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The fifth report of the joint committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V). *Arch Intern Med.* 1993; 153: 154 - 183.

9. Wallin J.D., Shah S.V.: BETA-Adrenergic Blocking Agents in the Treatment of Hypertension. *Arch. Intern Med* 1987; 147: 654-659

10. Zipes D.P.: Specific Arrhythmias: Diagnosis and Treatment, ed. Braunwald E., Heart Disease, Philadelphia, Saunders 1992.