

Visoprolol в терапията на стабилната стенокардия

Д-р Борислав Георгиев, г-р Иван Иванов
Национална кардиологична болница

Приложението на бета-блокери при болните със стенокардия или *angina pectoris* е в основата на терапевтичния подход при тези болни. Бета-блокерите компетитивно инхибират ефекта на ендогенните катехоламини на нивото на бета-рецепторите. Понижението на позитивните хронотропни и инотропни ефекти на катехоламините върху миокарда води до понижение на кислородните изисквания на миокарда при пациентите с коронарна болест на сърцето, особено в случаите на често и повишено освобождаване на катехоламини. Понижението на позитивния батмотропен ефект на катехоламините вероятно е причина за антиаритмичните ефекти на бета-блокерите и протективните им ефекти по отношение на внезапната сърдечна смърт.

Много бета-блокери бяха въведени в терапевтичната практика през последните повече от 30 години. Механизмът им на действие при стенокардия не се различава сигнификантно между отделните медикаменти. Някои от медикаментите обаче притежават специфични фармакодинамични и фармакокинетични качества, които са от изключително значение за терапевтичната практика:

1) в някои случаи, например профилактика на повторен инфаркт, са необходими бета-блокери без вътрешна симпатомиметична активност;

2) за целите на терапията на пациенти с нисък риск, с често недиагностицирани съпровождащи болести, като хроничен бронхит, е необходимо използването на бета-блокери с бета₁-селективност, който не антагонизира бронходилататорните ефекти на често използваните бета₂-агонисти, предлагайки предимство пред използването на неселективен бета-блокери;

3) с цел осигуряването на еднократен дневен прием, предпочитанията са насочени към бета-блокерите с продължително действие, особено при терапия на стенокардията;

4) при терапия на специфични патофизиологични състояния, като нарушение на бъбречната или чернодробната функция, е необходимо използването на бета-блокери с бъбречен и чернодробен клирънс.

Visoprolol е β-блокери без вътрешна симпатомиметична активност,^{18, 24, 30} с изразена бета₁-селективност,^{6, 8, 18, 24, 30, 51-54} продължителен плазмен полуживот^{1, 16, 19, 21, 22, 24-26, 28, 38, 47, 54} и балансиран бъбречно-чернодробен клирънс.^{17, 19, 21, 25, 38} Медикаментът е добре познат в България, но трябва да се отбележи, че всички доказателства за неговата ефективност са получени при използване на оригиналния bisoprolol (Concor).

Фармакокинетични характеристики на bisoprolol

Резорбцията на bisoprolol е бърза и почти пълна (>90%) и, поради умерения му чернодробен метаболизъм, само малко количество от абсорбираното (<10%) претърпява *first-pass* ефект, поради което бионаличността му възлиза на около 90% от перорално приетата доза.^{25, 28}

Плазменният полуживот на bisoprolol е 10-12 часа^{1, 16, 19, 21, 22, 24-26, 28, 38, 47, 54} и позволява еднократен дневен прием. Дългият полуживот на bisoprolol, при еднократен дневен прием, се характеризира с фактор на акумулация 1.2, който компенсират степента на *first-pass* метаболизма (фактор 0.88). Следователно, независимо от интервала на дозиране, бионаличността на bisoprolol е равна на приетата доза.²⁸

Фармакокинетиката на bisoprolol е независима от дозата. Това е доказано в множество проучвания при терапия с различни дози bisoprolol – от 2.5 до 100 mg.^{1, 4, 25, 47} Фармакокинетиката на bisoprolol не е зависима от възрастта.^{16, 24} Бионаличността на bisoprolol не се повлиява от едновременния прием на храна.^{10, 25, 28}

Visoprolol се елиминира от плазмата по два еднакви ефективни пътя: половината от абсорбираното количество се елиминира през бъбреците в непроменен вид, а другата половина се метаболизира в черния дроб.^{25, 28} Този феномен, наречен балансиран клирънс, е от изключително клинично значение при пациенти с нарушена функция на един или повече отделителни органи. Дори при терминална бъбречна или чернодробна недостатъчност може да се установи в краен случай го дъкратно повишение на полуживота на медикамента. Следователно, ажустирването на дозата при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност по същество не е необходимо. При пациенти с терминална бъбречна или чернодробна недостатъчност в повечето случаи е достатъчна доза на bisoprolol 5 mg; дозата не трябва да надвишава 10 mg дневно. Няколко фармакокинетични проучвания при пациенти в различен стадий на бъбречна или чернодробна недостатъчност потвърдиха предположенията, изведени на базата на фармакокинетичните характеристики на медикамента и наблюденията в практиката.^{16, 19, 21, 38}

Метаболизмът и фармакокинетиката на bisoprolol, като медикамент с нисък чернодробен клирънс, са изключително ниско чувствителни към индукцията или инхибицията на чернодробните ензими, свързани с метаболизма на медикамента.²² Така, дори при съвместен прием с hydrochlorothiazide, sulphonylurea, digoxin, theophylline, cimetidine и warfarin, не се наблюдават

клинически значими медикаментозни взаимодействия.^{20, 22, 27, 29, 49, 55} Поради ниската степен на свързване с плазмените протеини – 30%,²⁸ bisoprolol не влиза и във взаимодействия с медикаменти, конкуриращи се по отношение на свързването с плазмените протеини.

Зависимост между фармакокинетичните и фармакодинамичните качества на bisoprolol

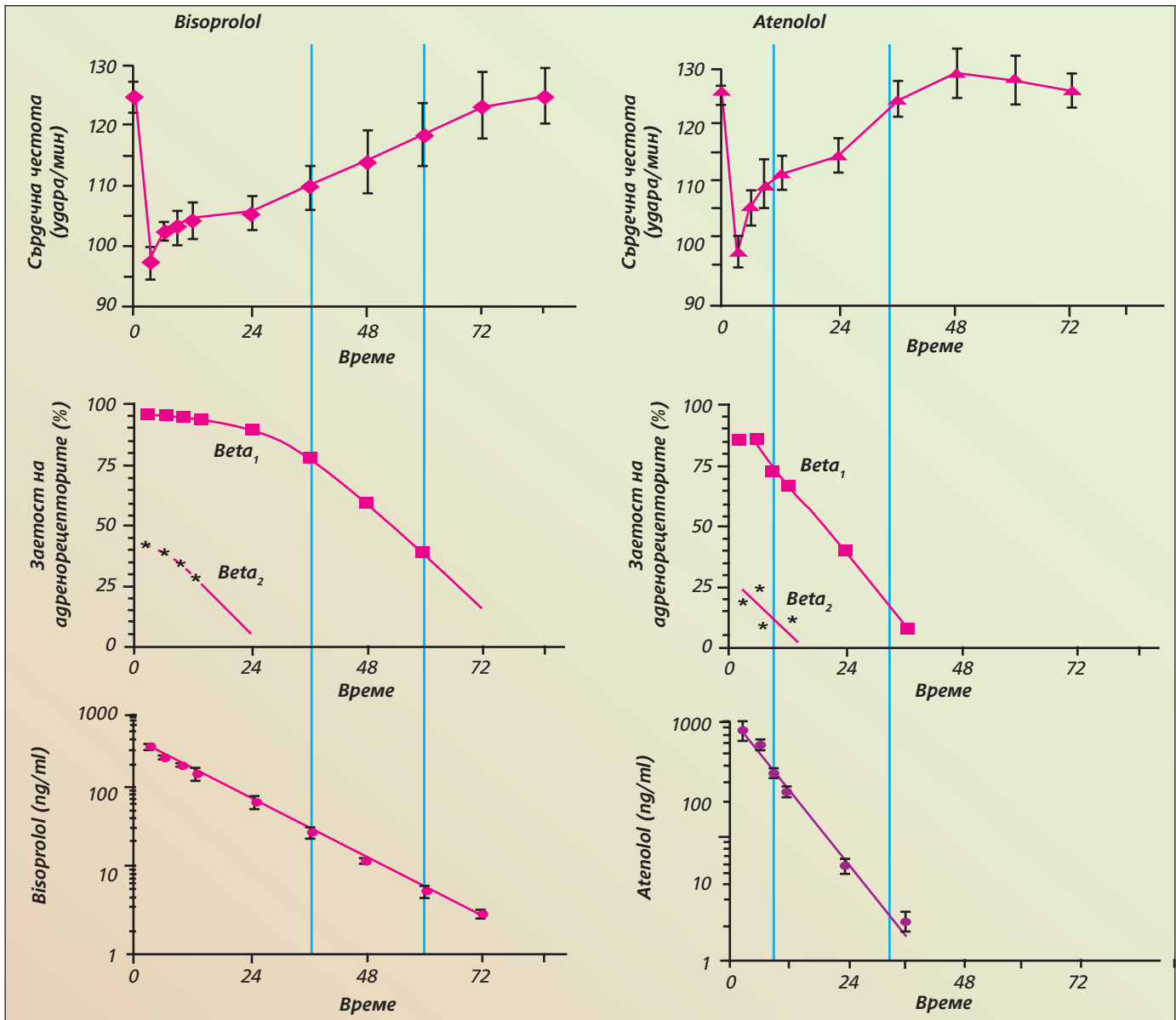
Чрез корелацията между плазмената концентрация на бета-блокера и заетостта на специфичен бета-адренергичен рецептор в експеримент *in vitro*, а така също и чрез степента на понижение на тахикардията, медирана чрез ендогенната и екзогенната адренергична стимулация при здрави доброволци, може да бъде предвиден терапевтичният ефект и да бъде изчислен дозовият интервал на бета-блокера, но и да бъде потвърдена клиничната значимост на фармакодинамичните характеристики на медикамента (например бета₁-селективността на бета-блокера).

Резултатите от подобни изследвания с единични перорални дози bisoprolol (10 mg), atenolol (200 mg) и

propranolol (240 mg) са описани в четири публикации в различни аспекти на проучванията.⁵¹⁻⁵⁴

На фиг. 1 е представена зависимостта между понижението на тахикардията, заетостта на специфичния бета-адренорецептор и плазмената концентрация на bisoprolol и atenolol. Плазмената концентрация при двете вертикални линии (фиг. 1) съответства на минималната и максималната плазмена концентрация, наблюдавана при пациенти при еднократен дневен прием на 10 mg bisoprolol или 100 mg atenolol. Поради дългия плазмен полуживот на bisoprolol (10-12 часа) в сравнение с atenolol (6-9 часа), отношението максимална/минимална плазмена концентрация за bisoprolol (36 vs. 6 ng/ml) е сигнификантно по-малко в сравнение с atenolol (380 vs. 30 ng/ml).

Регулацията на тахикардията при физическо натоварване, като маркер за ефективността на бета-блокадата (фиг. 1), при максимална плазмена концентрация е практически идентична за bisoprolol и atenolol, което говори за еквивалентна ефективност на избраните дози (10 mg bisoprolol vs. 100 mg atenolol, еднократно дневно).



Фиг. 1. Дозо-зависима корелация между намаляването на сърдечната честота при натоварване, специфичния субтип на бета-адренорецепторите и плазмената концентрация след еднократно приложение на bisoprolol и atenolol

В съответствие с по-ниската стойност на отношението максимална/минимална плазмена концентрация за bisoprolol спрямо atenolol е и заетостта на бета₁-адренергичните рецептори, варираща между 75 и 45% в 24-часовия дозов интервал за bisoprolol и между 75 и 15% за atenolol (фиг. 1). По-ниската стойност на отношението максимална/минимална заетост на бета₁-адренергичните рецептори за bisoprolol в сравнение с atenolol съответства на по-висока заетост на рецепторите в края на дозовия интервал и се потвърждава и от по-изразената редуция на тахикардията по време на физическо натоварване. Следователно, bisoprolol в минималната си плазмена концентрация в 24-часовия дозов период осигурява по-ефективна бета₁-блокада, която може да бъде от изключителна полза при пациенти с angina pectoris.

При плазмената концентрация на bisoprolol, постигната след приема на перорална доза от 10 mg, се блокират само бета₁-адренорецепторите, докато след прием на 100 mg atenolol, поне в първите часове след приема на дозата, се блокират и бета₂-рецепторите, което дава предимство на bisoprolol по отношение на селективността спрямо atenolol. Изразената бета₁-селективност на bisoprolol е наблюдавана в множество проучвания с животни.^{18, 24} По отношение на бета₁-адренергичната селективност при хора, са установени следните отношения: bisoprolol – 75/1; atenolol – 35/1; betaxolol – 35/1, и metoprolol – 20/1.53

Клинична фармакология на bisoprolol при angina pectoris

Проведени са много клинични фармакологични проучвания, в които пациенти със стенокардия са лекувани с bisoprolol и са подложени на тестове за физическо натоварване. Преди и по време на теста с натоварване като критерии за оценка на интензивността и продължителността на действие на bisoprolol в тези проучвания са използвани следните критерии: сърдечна честота, систолно артериално налягане, продължителност на физическия тест с повишаване на интензитета, конфигурацията на ST-сегмента на ЕКГ.

Резултатите от проучванията могат да бъдат обобщени накратко: bisoprolol в доза 10 mg, приложена еднократно дневно, за едноседмичен период постига почти максимален ефект при пациентите със стенокардия. Това се отнася както за непосредствения ефект, 2-3 часа след приема на дозата, така и за 24-часовия ефект. Ефектите на bisoprolol в доза 20 mg не показват сигнификантно по-изразени ефекти в сравнение с дозата 10 mg. Ефектите на bisoprolol в доза 5 mg са по-слабо изразени в сравнение с ефектите на дозата от 20 mg. При сравнението на дозите на bisoprolol 10 and 5 mg по-изразени ефекти са постигнати при приложение на по-високата доза в четири проучвания, а две други проучвания не установяват сигнификантна разлика. Разликата в интензитета и/или продължителността на действие между дозите 5 и 10 mg bisoprolol вероятно се дължи на разлики в тежестта на коронарната артериална болест (и, разбира се, други индивидуални фактори) при отделните пациенти и на разлики в методологията на физическите тестове.

Седем други клинични фармакологични проучвания изследват следните въпроси:

1) ефектите на различни плазмени концентрации на bisoprolol (след прием на единична доза от 10 и 40 mg) върху сърдечната хемодинамика;²

2) ефектите на 14-дневната терапия с 5 или 10 mg bisoprolol в сравнение с терапията с трикратна дневна доза от 20 mg isosorbide dinitrate върху физическата работоспособност и сърдечно-съдовия отговор след миокарден инфаркт;⁴³

3) ефектите на 2-4-седмичната терапия с 10 mg bisoprolol върху циркадния ритъм и интензитета на миокардната исхемия при амбулаторни пациенти със стенокардия;^{5, 41}

4) ефектите на 5-40 mg bisoprolol в единична доза върху сърдечната честота и артериалното налягане върху дихателната функция;^{6, 8}

5) хемодинамиката и толеранса към физическо натоварване след приема на bisoprolol, nifedipine или комбинацията им при пациенти със стенокардия.⁴⁴

По отношение на терапевтичната практика на пациентите с angina pectoris, същите изводи и заключения се извеждат от всички проведени до момента проучвания: терапевтичният обхват на bisoprolol е между 5 и 10 mg. Нива на bisoprolol >60 ng/ml не са необходими.² Терапевтичният ефект на bisoprolol продължава 24 часа.

Сърдечно-съдовите ефекти на единична доза от 20 mg bisoprolol не се различават сигнификантно от ефектите на доза 100 mg atenolol.⁶ Разлики в силата на действие на отделните бета-блокери обаче е трудно да бъдат установени само въз основа на кривите доза/ефект.

Изследванията с дългосрочно ЕКГ-проследяване показват, че исхемичните епизоди (оценени чрез депресията на ST-сегмента) при пациентите с коронарна болест на сърцето възникват предимно през деня. 77% от тях преминават без субективно усещане за типичните за angina pectoris симптоми. Ако тези исхемични епизоди са от патогенетична значимост за увреждането на миокардните клетки, развитието на остър миокарден инфаркт или смърт, редуцията на тези епизоди на исхемия с помощта на медикаменти, повлияващи ангиозната симптоматика, би била от огромно клинично значение. При 2-седмична терапия с 10 mg bisoprolol⁴¹ или 4-седмична терапия с 10 mg bisoprolol и продължаване на терапията с 20 mg bisoprolol⁵ се установява значима редуция на броя на исхемичните епизоди и на предсърдните екстрасистоли на ЕКГ.

Различните механизми на действие на бета-блокери и калциевите антагонисти могат да доведат до адитивен ефект при комбинирана терапия при пациентите със стенокардия. В проучване, изследващо бързите ефекти на комбинираната терапия от 10 mg bisoprolol + 20 mg nifedipine спрямо ефектите на монотерапията с nifedipine върху сърдечно-съдовите параметри и исхемичната поносимост при пациенти с коронарна артериална болест, и в двете терапевтични групи, независимо от различните хемодинамични ефекти, се наблюдава редуция на исхемичната депресия на ST-сегмента по време на физическо натоварване и подобрение на субективния и обективния праг на поносимост на исхемията, но ефектите на bisoprolol са по-изразени от тези на nifedipine. След прием на bisoprolol, допълнителният прием на nifedipine води до допълнително подобрение на депресията на ST-сегмента и толеранса към физическо натоварване. Комбинацията от двата медикамента, благодарение на комплементарните и компетитивните си ефекти върху хемодинамиката, показва най-добри резултати.⁴⁴

Ефективност и терапевтичен дозов обхват на bisoprolol

Резултати от проучвания с тестове с физическо обременяване

Резултатите от 9 клинични проучвания с тестове с физическо обременяване дават основание да бъдат направени следните изводи за терапия с продължителност от 3 до 52 седмици:

1) Терапията с 2.5 mg bisoprolol в комбинация с индивидуално определена постоянна доза нитрат е с доказана ефективност спрямо плацебо. Доза от 5 mg bisoprolol не показва сигнификантно повишена ефективност в сравнение с дозата от 2.5 mg при тези условия.¹²

2) След терапевтичен период от 6-8 седмици не се установяват сигнификантни разлики между дозите на bisoprolol 5 и 10 mg 2-3 часа³³ и 24 часа след приема на дозата.^{35, 37} След по-кратък терапевтичен период в някои клинични фармакологични проучвания се съобщава за сигнификантна разлика между 5 и 10 mg bisoprolol по отношение на ефектите при физическо натоварване.^{9, 34, 36}

3) След терапевтичен период 4-8 седмици не се наблюдава сигнификантна разлика между терапията с 10 и 20 mg bisoprolol на 24 часа след приема на дозата.^{5, 33}

4) Ефективността на 5 mg bisoprolol върху сърдечно-съдовите параметри по време на физическо натоварване 2-4 часа след приема на дозата съответства на тази на дозата 50 mg atenolol (кръстосано проучване, 2 x 6 месеца терапия, n=40),⁷ а дозата 10 mg bisoprolol е еквивалентна на дозата 100 mg atenolol 24 часа след приема (паралелно-групово проучване, 3-месечна терапия, n=175).³²

5) В не-контролирано проучване е постигнато подобрене на физическия толеранс 24 часа след приемане на дозата от 5 до 10 mg bisoprolol по време на 6-седмичната фаза на титриране с нарастваща доза. Повишението на дозата до 20 mg не показва допълнителни благоприятни ефекти.³⁹

В заключение на анализите на тези проучвания, определен е терапевтичен дозов обхват за bisoprolol 5-10 mg в еднократен дневен прием. Резултатите от клинични фармакологични проучвания с физически тестове потвърдиха значимостта и предиктивната стойност на краткосрочните проучвания.

Дългосрочното действие на bisoprolol позволява еднократно дозиране в 24 часовия период, което е едно от изискванията за бета-блокери предимно поради причини, свързани със съпричастността на пациента към терапията. Адекватната бета-рецепторна блокада, установяваща се чрез отчетливото понижение на сърдечната честота, е от клинично значение, особено в ранните часове на деня, когато са най-чести ангинозните атаки и миокардните инфаркти.

В практиката за стартиране на терапията с bisoprolol се препоръчва еднократна дневна доза 5 mg. Ако ангинозните атаки не се повлияват добре и резултатите от тестовете с натоварване са незадоволителни, дозата може да се бъде повишена до 10 mg. Терапевтичното дозово отношение bisoprolol/atenolol е 1:10.^{7, 32}

Честота на стенокардните пристъпи и терапия с нитроглицерин

Основна цел на терапията на стенокардията е понижение на честотата на ангинозните пристъпи по отношение на нивото на физическа активност на пациента (и други фактори, които могат да отключат ангинозната атака, като психичен стрес, студ и др.). Освен оценката на честотата на ангинозните атаки, в общата практика се оценява и приемът на краткодействащи медикаменти, съдържащи нитроглицерин.

Всички клинични проучвания са изследвали честотата на ангинозните атаки и приемът на нитроглицерин. Въз основа на техните резултати могат да бъдат изведени следните заключения:

При добавката на 2.5 mg bisoprolol терапията с нитрат е достатъчно ефективна.¹² Доза от 5 mg bisoprolol не показва сигнификантно повишена ефективност в сравнение с дозата от 2.5 mg при тези условия.¹² Терапевтичният дозов обхват за bisoprolol е между 5 и 10 mg. Не се установяват сигнификантни различия в ефективността на bisoprolol в доза 5 и 10 mg.^{33, 35, 37} Терапевтичното дозово отношение между bisoprolol и atenolol е 1:10. Ефективността на дозата 5 mg bisoprolol съответства на ефективността на дозата 50 mg atenolol.⁷ Ефективността на дозата 10 mg bisoprolol е съпоставима с тази на 100 mg atenolol.³² Повишението на дозата от 5 до 10 mg за bisoprolol и от 50 до 100 mg за atenolol не е необходимо,⁷ което потвърждава резултатите – ефективността и мощността на дозите 5 mg за bisoprolol и 50 mg за atenolol са еквивалентни.

В контролирано, двойно-сляпо проучване, в което ефективността на еднократна дневна доза 10-20 mg bisoprolol е сравнена с ефективността на 80-120 mg verapamil (всички пациенти са получавали и 40 mg isosorbide dinitrate, еднократно дневно) не се установяват сигнификантни разлики в ефективността, определена чрез честотата на ангинозните атаки, приема на нитроглицерин и резултатите от физическите тестове.⁵

Терапевтичен дозов обхват на bisoprolol при дългосрочна терапия

Клиничният опит препоръчва стартиране на терапия с бета-блокери в ниска доза с цел превенция на ексцесивните фармакодинамични ефекти на медикамента, и бавно повишение на дозата при недостатъчна ефективност.

Резултатите от четири титрационни проучвания предлагат терапевтичен дозов интервал за bisoprolol от 5-20 mg.^{11, 15, 17, 39} Относително широките изменения в сърдечно-съдовите параметри по време на физически тестове в момента на максимални плазмени нива (2-3 часа след приема на дозата) на bisoprolol ограничават по-нататъшното повишение на дозата. В случаите на незадоволително понижение на честотата на ангинозните атаки при няколко пациенти дозата на bisoprolol е повишена до 20 mg. В съответствие с резултатите от предходни проучвания, здрави доброволци понасят добре дозата от 100 mg bisoprolol.⁵¹⁻⁵⁴ Пациенти на дългосрочна терапия с 20 mg bisoprolol демонстрират добра поносимост при липса на усложнения от страна на основното заболяване или придружаващите състояния.

Поради големия брой изследвани пациенти, едно от титрационните проучвания предлага детайлен анализ

на терапевтичния дозов обхват на bisoprolol.³⁹ Оценката на честотата на ангинозните атаки при дългосрочна терапия е извършена въз основа на резултатите от физическите тестове, като повишението на дозата от 10 до 20 mg не е довело до сигнификантно повишение на клиничната ефективност. От друга страна, доза, по-ниска от 5 mg, е достатъчно ефективна при поне 25% от пациентите. При много пациенти повишението на дозата до 10 mg води до значимо подобрене на резултатите от физическите тестове и субективната оценка на симптомите на ангина в условията на ежедневната активност. Следователно, установен е терапевтичен дозов обхват за bisoprolol 5-10 mg при еднократен дневен прием.

След фазата на титриране (6-8 седмици), общо 146 пациенти от четирите титрационни проучвания са включени в терапевтичната фаза с продължителност 1 година.^{11, 15, 17, 39} От общо 146 пациенти 92.5% са продължили терапията си в продължение на година и са били проследявани ежемесечно. Повече от 85% от пациентите са лекувани с 5 или 10 mg bisoprolol. Промяната на разпределението на дозата в хода на лечението показва изключително благоприятните ефекти на bisoprolol при доза 10 mg.

Мултицентрови проучвания, изследващи рутинната практика

Две мултицентрови проучвания, изследващи рутинната практика в Испания и Швейцария в сътрудничество с много практикуващи лекари, включват общо 379 пациенти.^{3, 48} 4-седмичната терапия стартира с доза 10 mg bisoprolol. След 14 дни дозата е ажустирана до 5 или 20 mg, в зависимост от решението на лекуващия лекар. Преобладаващата част от пациентите – около 80%, остават на доза 10 mg. Тези проучвания потвърждават терапевтичния интервал на bisoprolol.

Сигурност на терапията с bisoprolol при болни със стенокардия

Тъй като по-голямата част от нежеланите ефекти на бета-блокери се дължат на фармакодинамичната им активност – понижаване на сърдечната честота (брадикардия, брадиаритмии) и понижаване на артериалното налягане (хипотония със съответните субективни симптоми като умора, слабост, главоболие, световъртеж, гадене, студени крайници, нарушения на потентността), може да се очаква, че тези странични ефекти ще бъдат наблюдавани и при терапията с bisoprolol. Повечето от споменатите странични ефекти възникват преходно в началото на терапията с бета-блокери. Честотата им може да бъде редуцирана при стартиране на терапията с ниска начална доза.

Други странични ефекти, наблюдавани преходно в хода на терапията с бета-блокери – гастро-интестинални нарушения, нарушения на съня, обструктивни белодробни състояния и белодробен застои като белег на сърдечната недостатъчност, могат да бъдат свързани с фармакодинамичните ефекти на бета-блокери или са белег за специфични патофизиологични състояния при конкретния пациент, които не са били взети в съображение преди назначаването на терапията.

Анализът на нежеланите ефекти, описани в проучванията с bisoprolol при пациенти със стенокардия, довели до преждевременно прекъсване на лечението с bisoprolol, показва следното:

1) Терапията е преждевременно преустановена при

1.3% от пациентите поради недостатъчно повлияване на симптоматиката на стенокардията. При повечето от тези пациенти е установено ангиографски многоклонова коронарна болест и е планирана интервенция.

2) Нефатален или фатален миокарден инфаркт възникна при 0.6% от болните по време на терапията с bisoprolol. Честотата на тези инциденти е очаквана, имайки предвид подлежащия статус. Същото се отнася и до настъпването на мозъчно-съдови инциденти при пациенти с обструктивна съдова болест (0.2%).

3) Влошаване на миокардната функция със симптомите на застойна сърдечна недостатъчност е наблюдавано при 0.3%.

4) Спектърът на другите странични ефекти, поради които се е наложило прекъсване на лечението с bisoprolol, съответства на очакваните странични ефекти, свързани с бета-блокадата. Страничните ефекти са свързани предимно с нарушения на функцията на централната нервна система (световъртеж, сънни нарушения, умора, обща слабост – 1%), главоболие (0.6%), периферни циркулаторни нарушения (0.4%), брадикардия (0.4%), гастро-интестинални нарушения (0.3%), нарушения на белодробната функция (диспнея, бронхоспазъм; нарушения на белодробната функция могат да възникнат и при пациенти с хиперактивна бронхиална система при изразена бета₁-селективност на бета-блокадата⁷ - 0.3%) и алергични кожни реакции (0.1%).

Заклучение

Bisoprolol е бета-адренорецепторен антагонист с висока бета₁-селективност и липса на вътрешна симпатомиметична активност, плазмен полуживот 10-12 часа, висока бионаличност – 90%, и балансиран бъбречно-чернодробен клирънс. Много клинични и фармакологични проучвания при пациенти със стенокардия доказваха, че оптималният терапевтичен дозов обхват на bisoprolol е 5-10 mg в еднократна дневна доза. Терапевтичното дозово отношение на bisoprolol спрямо atenolol е 1:10. Спектърът на страничните ефекти на bisoprolol съответства на общия спектър на нежеланите реакции при бета-блокада. Във всички проучвания, проведени до момента с bisoprolol, е използван оригиналният медикамент Concor.

Книгопис

1. Arnold JD, Leese IT, Berger AE, Hart KK. Safety, tolerance, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of bisoprolol, a cardioselective beta blocker, at 2.5, 40, 60 and 80 mg qd for 7 days [Abstract]. *Acra Pharmacol Toxicol* 01 1986; 59(suppl 5):69.
2. Bonelli J, Staribacher H. Hemodynamic effects of bisoprolol in patients with coronary heart disease: influence of various bisoprolol plasma concentrations. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (suppl 1 1):S83-6.
3. Burkart F, Stamm G, Witassek F. Ein neuer P₁-Rezeptoren-Blocker in der Therapie der essentiellen Hypertonie und der Angina pectoris. *Schweiz Med Wochenschr* 1989;119:575-81.
4. Cheung WK, Beggs E, Dutta A, et al. Dose proportionality of bisoprolol in man [Abstract]. *Phurm Res*
5. De Divitiis O, Liguori V, DiSomma S, et al. Bisoprolol in the treatment of angina pectoris: a double blind comparison with verapamil. *Eur Heart J* 1987;8 (suppl M):4-54.
6. Dorow P, Bethge H, Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;3 1: 143-7.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.