

**В.П. ЛУПАНОВ**, профессор, Научно-исследовательский институт кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России, Москва

# ВЛИЯНИЕ КАРДИОСЕЛЕКТИВНОГО БЕТА-БЛОКАТОРА БИСОПРОЛОЛ

## НА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ЭФФЕКТОВ БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ И ПРЕПЯТСТВИЕ РЕАЛИЗАЦИИ КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ССЗ

Статья посвящена роли современного селективного  $\beta$ -адреноблокатора бисопролол в лечении стенокардии, артериальной гипертонии, сердечной недостаточности, нарушений ритма. Показано действие препарата как в плане уменьшения клинических проявлений заболеваний, так и снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и риска смертности.

**Ключевые слова:**  $\beta$ 1-адреноблокатор бисопролол, лечение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма.

**V.P. LUPANOV, Professor**

**Myasnikov Scientific and Research Institute of Cardiology of FSBI of Russian Cardiology Scientific and Production Complex of the Ministry of Health of Russia**

**EFFECT OF CARDIOSELECTIVE  $\beta$ -BLOCKER OF BISOPROLOL ON PREVENTION OF EFFECTS OF  $\beta$ -ADRENERGIC STIMULATION AND PREVENTION OF CARDIOTOXIC EFFECT OF CATECHOLAMINES IN THERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASE PATIENTS**

The article is devoted to role of the modern selective  $\beta$ -adrenergic blocker bisoprolol in therapy of angina, arterial hypertension, cardiac insufficiency, rhythm disturbance. The demonstrated effects of the drug include disease clinical manifestations reduction and decrease of cardiovascular incidence and mortality rates.

**Ключевые слова:**  $\beta$ 1-adrenergic blocker bisoprolol, therapy, cardiac ischemic disease, arterial hypertension, chronic cardiac insufficiency, rhythm disturbances.

**В** регуляции частоты сердечных сокращений (ЧСС) у человека участвуют как  $\beta$ 1-, так и  $\beta$ 2-адренорецепторы. При физической нагрузке и стрессе коронарный кровоток повышается, т. к. под действием катехоламинов увеличиваются частота и сила сердечных сокращений и систолическое артериальное давление (АД); соответственно, растёт потребность миокарда в кислороде. При ишемической болезни сердца (ИБС), когда имеется органический стеноз коронарных артерий (обусловленный атеросклеротической бляшкой), увеличение коронарного кровотока ограничено, в результате возникает ишемия миокарда.

Поскольку катехоламины оказывают положительный хронотропный и инотропный эффекты,  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ) вызывают снижение частоты и силы сердечных сокращений. Если исходная активация  $\beta$ -адренорецепторов невелика, то эффект БАБ выражен слабо. БАБ подавляют вышеуказанные эффекты катехоламинов. Полагают, что  $\beta$ -блокаторы могут улучшить также энергетический баланс миокарда и подавлять свободнорадикальное окисление. Улучшение перфузии ишемизированных отделов миокарда при применении  $\beta$ -блокаторов достигается также за счет удлинения диастолы и, кроме того, за счет «обратного коронарного обкрадывания»

вследствие увеличения сосудистого сопротивления в ишемизированных областях миокарда [1–3].

Основные эффекты блокады  $\beta$ 1-адренергических рецепторов следующие: 1) отрицательный хронотропный эффект (урежение ЧСС); отрицательный дромотропный эффект (замедление скорости проведения импульсов по проводящей системе сердца); отрицательный бармотропный эффект (уменьшение автоматизма предсердий и желудочков, антиаритмическое действие); уменьшение сократимости миокарда; снижение секреции ренина (блокада  $\beta$ 1-рецепторов юктагломерулярного аппарата); снижение внутриглазного давления [2, 4].

БАБ применяются в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) на протяжении более 50 лет. Препараты вызывают *антиангинальный эффект* путем снижения потребности миокарда в кислороде (за счет урежения ЧСС, снижения АД и сократительной способности миокарда); увеличения доставки к миокарду кислорода (в силу усиления коллатерального кровотока, перераспределения его в пользу ишемизированных слоев миокарда – субэндокарда); антиаритмического и антиагрегационного действия; снижения накопления кальция в ишемизированных кардиомиоцитах [3, 5, 6].

Свойством кардиоселективности (способности избирательно блокировать  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда) обладают: бисопролол, метопролол, атенолол, бетаксолол, небиволол и др. Эти лекарственные препараты значительно реже, чем неселективные БАБ, вызывают побочные эффекты терапии и поэтому могут применяться у больных при склонности к бронхоспазму и с нарушениями периферического кровообращения [7, 8].

$\beta$ -блокаторы различаются по следующим характеристикам: 1) соотношение между сродством к  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторам; 2) внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА); 3)  $\alpha$ -адреноблокирующее действие; 4) жирорастворимость; 5) сосудорасширяющее действие; 6) фармакокинетика. Многие из этих отличий имеют важное клиническое значение при выборе того или иного БАБ [2].

В рутинной клинической практике из-за настороженного отношения врачей к  $\beta$ -блокаторам, новые эффективные препараты назначаются реже, чем необходимо. Причем частота их применения становится особенно низкой именно в группах высокого риска осложнений, т. е. у больных, лечение которых может дать максимальный клинический эффект [9, 10]. Почему врачи нередко избегают назначения  $\beta$ -блокаторов у больных с ССЗ? Это связано как с переоценкой противопоказаний, опасностью развития побочных эффектов и потерей времени в связи с необходимостью наблюдения за действием препаратов, так и с недостаточными знаниями преимуществ  $\beta$ -блокаторов по сравнению с другими лекарственными средствами. Правильно подобрать пациенту эффективный препарат помогает проба с физической нагрузкой для оценки эффекта лечения.

Основными показаниями к применению  $\beta$ -блокаторов являются: стенокардия напряжения, стенокардия при сопутствующей артериальной гипертензии (АГ), сопутствующая сердечная недостаточность (СН), немая (безболевая) ишемия миокарда, ишемия миокарда при сопутствующих нарушениях ритма [1, 11, 12]. При отсутствии прямых противопоказаний,  $\beta$ -блокаторы назначают всем больным ИБС, особенно после инфаркта миокарда (ИМ). Основной целью терапии является улучшение отдаленного прогноза больного ИБС, что является одной из основных задач вторичной профилактики.  $\beta$ -блокаторы – основные средства вторичной профилактики ИБС после перенесенного ИМ и хирургической реваскуляризации миокарда [13].

*Основные характеристики бисопролола.* Бисопролол фумарат является высокоселективным  $\beta_1$ -блокатором, избирательность его действия существенно превосходит таковую метопролола и атенолола – известных селективных  $\beta_1$ -блокаторов.

У бисопролола отношение  $\beta_2$  к  $\beta_1$ -блокирующей активности (индекс  $\beta_1$ -селективности) составляет 1:75, в то время как у атенолола и бетаксолола – 1:35, метопролола – 1:20. Бисопролол не обладает ВСА и мембраностабилизирующим эффектом. Бисопролол – амфифильный  $\beta$ -блокатор (растворяется в жирах и воде), хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (80–95%), обладает достаточно высокой биодоступностью, частично метабо-

лизируется в печени, основная часть в неизменном виде выделяется почками. Благодаря своим липофильным свойствам, препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Из-за длительного периода полувыведения (9–12 ч) бисопролол назначают 1 р/сут. Пик действия бисопролола – через 2–4 ч после приема, продолжительность эффекта – 24 ч. Бисопролол не взаимодействует с другими препаратами, используемыми для лечения ССЗ. Прием пищи не влияет на фармакокинетику бисопролола. Нарушение функции почек почти не влияет на концентрацию препарата в крови; лишь при выраженной почечной недостаточности требуется коррекция дозы препарата [3]. Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы носит линейный характер, индивидуальные и межиндивидуальные колебания ее невелики, что обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата [5, 14, 15].

***Почему врачи нередко избегают назначения  $\beta$ -блокаторов у больных с ССЗ? Это связано как с переоценкой противопоказаний, опасностью развития побочных эффектов и потерей времени в связи с необходимостью наблюдения за действием препаратов***

Особенности метаболизма бисопролола определяют его клинические преимущества: возможность приема 1 р/сут, отсутствие необходимости коррекции дозы при патологии печени и почек, у пожилых пациентов, при совместном применении с другими лекарственными препаратами, а также высокую безопасность лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), патология периферических артерий.

## **ИШЕМИЧЕСКАЯ (КОРОНАРНАЯ) БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**

БАБ являются основными препаратами в лечении стабильной стенокардии напряжения. Их антиангинальное действие обусловлено отрицательным инотропным и хронотропным эффектами, что приводит к снижению потребности миокарда в кислороде, а за счет удлинения диастолы – к продолжительности перфузии сердечной мышцы. Кроме того, увеличение продолжительности перфузии миокарда в диастолу в результате снижения ЧСС способствует улучшению доставки кислорода к миокарду. При наличии большого выбора современных препаратов группы  $\beta$ -блокаторов некоторые врачи применяют недостаточно эффективные из них и в минимальных дозах.

Когда следует отдавать предпочтение  $\beta$ -блокаторам в лечении ИБС? При: 1) наличии четкой связи между развитием приступа стенокардии и физической нагрузкой; 2) сопутствующей АГ; 3) наличии нарушений ритма сердца (суправентрикулярной или желудочковой аритмии); 4) перенесенном ИМ.

Эквивалентными считаются такие дозы БАБ, которые способствуют одинаковому уменьшению прироста ЧСС во

время физической нагрузки (пропранолол 100 мг, атенолол 100 мг, метопролол 100 мг, бисопролол (Кординорм) 10 мг). При комбинированном лечении  $\beta$ -блокаторы эффективно сочетать с органическими нитратами. Если стенокардия не поддается лечению нитратами и  $\beta$ -блокаторами, полезно добавить к терапии антагонисты кальция, обычно в случае спазма коронарных артерий [1].

Метаанализ многочисленных исследований показал, что кардиопротективный эффект БАБ не зависит от наличия или отсутствия у них  $\beta_1$ -селективности, но отчетливо зависит от таких дополнительных свойств, как ВСА и липофильность [5]. Известно, что плотность  $\beta$ -адренорецепторов на клеточной мембране кардиомиоцитов у пациентов, страдающих хронической коронарной недостаточностью сердца, приблизительно в 2 раза выше, чем у здоровых людей, тогда как у пациентов хронической сердечной недостаточностью (ХСН) их количество уменьшается.

У больных, перенесших ИМ, наиболее выраженное кардиопротективное действие оказывают липофильные препараты (снижают смертность в среднем на 30%) – бетаксолол, карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол и др.  $\beta$ -блокаторы без ВСА (в среднем на 28%), а именно: метопролол, пропранолол и тимолол [1, 11]. В то же время ни  $\beta$ -блокаторы с ВСА (альпренолол, окспренолол и пиндолол), ни гидрофильные препараты (атенолол и соталол) при длительном применении не предупреждают летального исхода у этой категории больных.

Среди  $\beta$ -блокаторов у больных ИБС широко применяются бисопролол (5–20 мг/сут), атенолол (25–100 мг/сут), метопролол (50–200 мг/сут), карведилол (25–50 мг/сут), небиволол (5 мг/сут). Препараты, обладающие кардиоселективностью (бисопролол, атенолол, метопролол, бетаксолол), оказывают преимущественно блокирующее влияние на  $\beta_1$ -адренорецепторы, а при длительной терапии немаловажное значение имеет их лучшая переносимость [16–18].

Данные проведенных исследований показали, что применение бисопролола не только уменьшает выраженность симптоматики, но и существенно улучшает прогноз. У больных со стенокардией количество и продолжительность преходящих эпизодов ишемии могут быть значительно уменьшены. Кроме того, лечение сопровождается снижением таких показателей как летальность и заболеваемость, улучшение общего состояния больных. Влияние  $\beta$ -блокаторов на исходы доказано только у двух категорий больных: это больные, которые перенесли ИМ и больные, имеющие признаки СН.

Бисопролол способствует повышению толерантности к физической нагрузке в большей степени, чем применение атенолола и метопролола, он вызывает значимое повышение физической нагрузки и дозозависимое действие на ее переносимость. Было показано, что бисопролол в значительно большей степени, чем атенолол и метопролол, улучшает качество жизни больных и снижает тревожность, утомление. Очень важно, что бисопролол уменьшает сердечно-сосудистую летальность и риск развития фатального ИМ у больных высокого риска, подвергаемых кардиохирургическим вмешательствам [13].

В исследовании **TIBBS** [19] оценивалось влияние бисопролола в сравнении с нифедипином на транзиторную ишемию у 330 больных стабильной стенокардией с верифицированной ишемией миокарда по данным тредмил-теста и холтеровского мониторирования ЭКГ. Через 4 недели лечения в группе, принимавшей бисопролол (20 мг/сут), число эпизодов ишемии миокарда снизилось (с  $8,1 \pm 0,6$  до  $3,2 \pm 0,4$ ); общая продолжительность ишемии миокарда уменьшилась (с  $99,3 \pm 10,1$  до  $31,2 \pm 5,5$  мин), достоверно уменьшилось и число ишемических атак в утренние часы. Пациенты, у которых в результате лечения полностью устранялась транзиторная ишемия миокарда, имели более низкий риск смерти по сравнению с больными, у которых сохранялись ишемические эпизоды. Авторы отметили также увеличение вариабельности сердечного ритма на фоне лечения бисопрололом. При этом было показано отсутствие влияния ретардной формы нифедипина (40 мг/сут) на этот прогностически-значимый показатель.

**При комбинированном лечении  $\beta$ -блокаторы эффективно сочетать с органическими нитратами. Если стенокардия не поддается лечению нитратами и  $\beta$ -блокаторами, полезно добавить к терапии антагонисты кальция, обычно в случае спазма коронарных артерий**

В другом исследовании [20] отмечено меньшее число побочных эффектов, большая эффективность бисопролола при сравнении с нифедипином и равная эффективность и лучшая переносимость при сравнении с амлодипином. Было показано, что добавление антагониста кальция к бисопрололу не имеет существенных преимуществ при лечении пациентов со стабильной стенокардией.

Антиангинальная и антиишемическая эффективность бисопролола была продемонстрирована в исследовании **MIRSA** [21], в котором бисопролол уменьшал суммарную ишемию при физической нагрузке и улучшал прогноз больных ИБС.

Неблагоприятные эффекты БАБ связаны с блокадой  $\beta_2$ -рецепторов, расположенных в бронхолегочной системе. Необходимость контроля за назначением  $\beta$ -блокаторов и встречающиеся побочные эффекты (брадикардия, гипотония, бронхоспазм, усиление признаков СН, блокады сердца, синдром слабости синусового узла, чувство усталости, бессонница) приводят к тому, что врач не всегда использует этот ценный класс препаратов. Однако при назначении селективных БАБ эти явления отмечаются значительно реже.

Основными врачебными ошибками при назначении БАБ больным ИБС являются: использование малых доз препарата, назначение их реже, чем нужно, и отмена препаратов при возникновении ЧСС в покое менее 60 уд/мин. Следует также иметь в виду возможность развития синдрома отмены, поэтому БАБ необходимо отменять постепенно.

Таким образом, БАБ считаются обязательным компонентом терапии всех форм ИБС, исходя из их эффективности у больных, перенесших ИМ. Было продемонстрировано 25% снижение повторных ИМ и смертности у больных ИБС на фоне их применения. Препараты этой группы являются средствами первого выбора для лечения больных со стенокардией, особенно у больных, перенесших ИМ, т. к. они приводят к доказанному уменьшению смертности и частоты повторного ИМ.

Бисопролол в сравнении с атенололом и метопрололом обладает более выраженной кардиоселективностью (в терапевтических дозах блокирует только  $\beta_1$ -адренорецепторы) и большей продолжительностью действия. Его применяют при ИБС однократно в сутки в зависимости от функционального класса (ФК) стенокардии в дозе 2,5–20 мг. Если монотерапия  $\beta$ -блокатором оказывается недостаточной, то к лечению добавляют либо пролонгированные нитраты, либо антагонисты кальция из группы дигидропиридинов [1]. Контроль за состоянием пациентов, принимающих бисопролол, должен включать: измерение ЧСС и АД (в начале лечения – ежедневно, затем 1 раз в 3–4 месяца), проведение ЭКГ, определение глюкозы крови у больных с СД (1 раз в 4–5 мес.). У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4–5 мес.). При выраженных нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) и у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени максимальная суточная доза составляет 5–10 мг.

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

Гипотензивное действие бисопролола связано: с уменьшением минутного объема крови, ЧСС, симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет большое значение для больных с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности в ответ на снижение АД и влиянием на центральную нервную систему (воздействие на сосудодвигательные центры). При АГ эффект наступает через 2–5 дней, стабильное действие – через 1–2 месяца. Таким образом, действие препарата основано на снижении сердечного выброса, уменьшении ЧСС, снижении секреции и концентрации ренина в плазме, угнетении воздействий на сосудодвигательные центры. Лечение бисопрололом не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с сопутствующей ИБС. Если необходимо прекращение лечения, то дозировку препарата следует снижать постепенно.

Эффективность бисопролола при АГ была продемонстрирована в ряде клинических исследований [22–24]. Эффективные суточные дозы препарата составляли от 5 до 10 мг, хотя в некоторых исследованиях использовались дозы и 20 мг. Было показано, что длительность гипотензивного эффекта бисопролола составляет не менее 24 ч и при сравнении эффекта с такими  $\beta$ -блокаторами, как атенолол и метопролол, бисопролол им ни в чем не уступает.

В двойном слепом рандомизированном исследовании **BISOMET** [25] у 87 пациентов с АГ было показано, что

бисопролол (n=44) в дозе 10 мг/сут сопоставим с метопрололом (n= 43) в дозе 100 мг/сут по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на уровень систолического АД и ЧСС при физической нагрузке (через 24 ч после последнего приема бисопролола систолическое АД при нагрузке в 100 Вт оставалось сниженным до 86% от максимального 3-часового эффекта препарата, а в группе метопролола – лишь до 63% (p=0,02). Таким образом, бисопролол оказался предпочтительнее метопролола при лечении АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией.

В исследовании **BIMS** [26] сравнивалась антигипертензивная эффективность бисопролола и атенолола у курильщиков. Бисопролол и атенолол оказались эффективными в 80 и 52% случаев соответственно.

Антигипертензивное действие бисопролола не уступает таковому у антагонистов кальция (нифедипина) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (эналаприла). В сравнительном 6-месячном рандомизированном исследовании бисопролол в дозе 10–20 мг/сут вызывал достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка на 11%, что было сопоставимо с эффектом эналаприла в дозе 20–40 мг/сут [27].

У больных с мягкой и умеренной АГ при однократном приеме в сутки бисопролол снижает АД на 15–20%. В исследованиях с проведением повторных мониторингов АД в стационаре в условиях стандартного двигательного режима, избранного для каждого больного, бисопролол в дозе 10 мг 1 р/сут оказывал наиболее «плавный» антигипертензивный эффект в течение суток по сравнению с эффектами метопролола или пропранолола, которые назначали 2 р/сут [23]. Что касается динамики диастолического АД, то отношение конечного эффекта к пиковому составило для бисопролола 91,2%. Считается, что минимальное значение этого показателя для обеспечения плавного антигипертензивного эффекта в течение суток составляет 50%.

***Бисопролол способствует повышению толерантности к физической нагрузке в большей степени, чем применение атенолола и метопролола, он вызывает значимое повышение физической нагрузки и дозозависимое действие на ее переносимость***

Длительное применение бисопролола у больных АГ может вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка, улучшать функцию эндотелия сосудов [28]. Поскольку медикаментозное лечение должно проводиться регулярно и длительно, лекарственные препараты, назначаемые с этой целью, должны быть удобными в применении и хорошо переноситься больными.

На сегодняшний день во многих рекомендациях по лечению АГ  $\beta$ -блокаторы больше не рассматриваются в качестве препаратов первого выбора. Это связано с тем, что они менее эффективно предотвращают сердечно-сосудистые осложнения (ССО) (прежде всего инсульты) по

сравнению с другими гипотензивными препаратами, а также предрасполагают к развитию СД. В качестве монотерапии их рекомендуют использовать только у больных моложе 55 лет, которые плохо переносят иАПФ или имеют противопоказания к их назначению (в т. ч. у женщин детородного возраста). Однако этого мнения придерживаются не все исследователи. Поэтому рекомендации по отказу от БАБ как от препаратов 1-й линии у пациентов с АГ как минимум необоснованны [2].

БАБ рекомендуют назначать при сочетании АГ со стенокардией, СН, ИМ в анамнезе, а также при бессимптомной дисфункции левого желудочка, СД (поскольку у таких больных высок риск ССО, улучшение сердечно-сосудистого прогноза существенно перекрывает возможный продиабетический риск) и при высоком риске развития ИБС [1].

При лечении АГ основные ограничения при использовании БАБ связаны с опасением развития негативных метаболических эффектов (увеличение инсулинорезистентности, проатерогенные сдвиги в липидном спектре крови) и ухудшением течения сопутствующей ХОБЛ либо заболеваний периферических артерий.

Для лечения стенокардии бисопролол назначают в минимальной дозе (2,5 мг), которую при необходимости постепенно повышают до полного контроля приступов стенокардии или достижения максимальной дозы (10 мг внутрь 1 р/сут). При неэффективности, а также невозможности использовать достаточную дозу БАБ из-за нежелательных проявлений целесообразно комбинировать его с нитратами и антагонистами кальция дигидропиридиновыми производными длительного действия (амлодипин и др.) [28, 29].

Бисопролол в терапевтических дозах у *больных с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом или бронхиальной астмой* не вызывал клинически значимых изменений функции внешнего дыхания (практически не влиял на сопротивление воздушных путей), что отличает его от менее селективного β-блокатора атенолола [7]. Вероятность развития бронхообструкции у больных с хроническими заболеваниями легких тем меньше, чем выше селективность применяемого БАБ и чем меньше используемая доза [8].

## НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Антиаритмический эффект бисопролола обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличением содержания циклического аденозинмонофосфата), снижением проявлений АГ, уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусового и эктопических водителей ритма и замедлением атриовентрикулярного проведения.

В НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова провели работу по сравнительной эффективности бисопролола и амиодарона в лечении желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у пациентов с метаболическим синдромом [30]. У 52 больных с метаболическим синдромом, страдавших симптоматической ЖЭ, в качестве антиаритмиче-

ского препарата использовали амиодарон 200 мг 1 р/сут 5 дней в неделю; 55 больных принимали бисопролол по 10 мг ежедневно вечером. Эффективность оценивали с помощью суточного мониторирования ЭКГ спустя 1, 3, 6, 9 и 12 мес. По окончании наблюдения выявлено существенное преимущество бисопролола по сравнению с амиодароном в эффективности (50% больных, леченных эффективно, против 17,3%,  $p=0,02$ ). Прекратили прием препаратов из-за потери эффекта (соответственно 20% против 46,1%,  $p=0,004$ ). Количество больных, отказавшихся от терапии из-за побочного действия, в обеих группах оказалось сравнимым.

**Основными врачебными ошибками при назначении БАБ больным ИБС являются: использование малых доз препарата, назначение их реже, чем нужно, и отмена препаратов при возникновении ЧСС в покое менее 60 уд/мин**

В исследовании Plewan A. et al. [31] показана одинаковая эффективность бисопролола в дозе 5 мг и соталола в дозе 160 мг в предотвращении пароксизмов мерцательной аритмии у больных после кардиоверсии. При этом бисопролол вызывал меньше побочных эффектов, чем соталол. Бисопролол не уступал амиодарону в предупреждении фибрилляции предсердий у больных ИБС после операций аортокоронарного шунтирования [32]. Показана также высокая эффективность бисопролола как ритм-урежающего препарата в лечении желудочковых и наджелудочковых экстрасистол при постоянной форме мерцательной аритмии [33]. Крайне важной является способность β-блокаторов, в т. ч. и бисопролола, предотвращать развитие жизнеопасных желудочковых аритмий в группах больных с высоким риском внезапной смерти.

## ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Хроническая гиперактивация симпатико-адреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) служит причиной наиболее важных нейрогуморальных сдвигов, приводящих к неуклонному прогрессированию ХСН. Сначала активация САС в ответ на дисфункцию миокарда носит компенсаторный характер, обеспечивая кратковременный гемодинамический эффект за счет увеличения ЧСС, сократимости миокарда и сердечного выброса. В дальнейшем в условиях длительной гиперактивации САС этот процесс приобретает неуправляемый характер, т. к. положительные эффекты нивелируются и начинают преобладать процессы, которые приводят к ремоделированию сердца и прогрессированию ХСН [6].

Основные механизмы действия бисопролола при хронической ХСН включают: нейромодулирующее действие и снижение активности САС и РААС, снижение энергетических потребностей миокарда, включение в процесс сокращения гибернирующих кардиомиоцитов, предотвращение развития аритмий. Эти благоприятные влияния приводят к уменьшению ЧСС, антиаритмическому дей-

ствию, снижению электрической нестабильности миокарда, блокаде процессов ремоделирования сердца (уменьшению гипертрофии миокарда и сокращению полостей сердца), нормализации диастолической функции левого желудочка, увеличению сердечного выброса, улучшению основных параметров variability ритма сердца [34].

Ослабление нейрогуморальной стимуляции сердца при лечении бисопрололом не ухудшает сократимости миокарда и даже способствует улучшению гемодинамики у больных ХСН. Начинать лечение ХСН с использованием  $\beta$ -блокаторов необходимо при клинической стабильности состояния хотя бы в течение 2 недель, принимая минимальные из возможных доз с постепенным их наращиванием в течение 2–4 недель [35, 36]. Обычно лечение больных ХСН с помощью БАБ начинают с минимальных доз и каждые 1–2 недели дозу постепенно увеличивают. Для достижения положительных клинических и гемодинамических эффектов  $\beta$ -блокаторов суточная доза бисопролола должна составлять 10 мг, метопролола – 100–200 мг и карведилола – 50 мг [37].

В последние годы появились работы, подтверждающие благоприятное влияние бисопролола на больных с ХСН. В рандомизированном исследовании у 54 пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ИБС с тяжелой ХСН III-IV ФК по классификации NYHA и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка 35% и менее в одной группе (30 больных) назначали бисопролол 1,25–10 мг/сут, вторая (контрольная – 24 пациента) не получала бисопролол. Длительность наблюдения составила 12 мес. Терапия бисопрололом не только улучшала клинический и гемодинамический статус (снижала ФК и ЧСС, увеличивала пройденную дистанцию ходьбы), но и приводила к повышению АД. Лечение приводило к блокированию процессов патологического ремоделирования левого желудочка, снижению активности не только симпатико-адреналовой системы, но и основных компонентов РААС, сопровождалось улучшением основных параметров variability ритма сердца [38].

В рандомизированное исследование **CIBIS** (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) был включен 641 пациент с ХСН III-IV ФК (по классификации NYHA) различной этиологии с фракцией сердечного выброса менее 40%. Бисопролол добавлялся к традиционной терапии вазодилататорами и диуретиками. Начальная доза 1,25 мг возрастала в течение месяца максимально до 5 мг. В дальнейшем больные наблюдались в течение 2 лет с частотой 1 раз в 3 месяца. На фоне терапии бисопрололом значительно снизилась частота госпитализаций по поводу сердечной декомпенсации, у 21% пациентов с ХСН снизился ФК по NYHA. Хотя бисопролол не оказывал статистически значимого влияния на общую смертность, но в группе больных с дилатационной кардиомиопатией летальность достоверно снизилась [39].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании **CIBIS II** из 1 327 больных (средний возраст 61 год), получавших бисопролол, 986 человек исходно имели ХСН III–IV ФК по NYHA и ФВ левого желудочка менее 35%; из них более половины (564 больных) смогли принимать 10 мг бисопролола в сутки, у

152 больных была достигнута доза 7,5 мг и у 176 больных – 5 мг/сут. В этом исследовании постепенное повышение дозы бисопролола с 1,25 мг до 10 мг/сут производилось в течение 6 мес. Лечение проводилось на фоне терапии СН диуретиками, иАПФ и другими вазодилататорами. Средний срок наблюдения составил 1,3 года. Прекратить лечение бисопрололом пришлось у 194 пациентов. У пациентов старших возрастных групп, больных с сопутствующим СД, хронической почечной недостаточностью, получавших лечение по поводу сопутствующих заболеваний, были получены те же результаты, что и в целом в исследовании. Так, у пациентов моложе 71 года лечение бисопрололом приводило к уменьшению общей смертности до 11% по сравнению с 16% в группе плацебо, а у больных старше 71 года – с 23% до 16% соответственно. Относительный риск смерти на фоне лечения бисопрололом в этих возрастных группах не различался (0,69 и 0,68) [40, 41]. Причем положительный эффект бисопролола не зависел от выраженности ХСН и ее этиологии. В работе была продемонстрирована способность бисопролола достоверно снижать риск внезапной смерти у пациентов с умеренной и тяжелой ХСН.

В рандомизированном исследовании **CIBIS III**, в котором приняли участие 1 010 пациентов старше 65 лет с ХСН II–III ФК по NYHA, убедительно показана равноценность использования при ХСН в начале лечения как  $\beta$ -блокатора бисопролола, так и иАПФ (эналаприла). Однако в группе, получавшей первичную монотерапию бисопрололом, была зафиксирована более низкая (на 30%) смертность в течение 18-месячного периода наблюдения, чем в группе, получавшей первичную монотерапию иАПФ эналаприлом ( $p=0,44$ ) [42].

**Бисопролол в терапевтических дозах у больных с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом или бронхиальной астмой не вызывал клинически значимых изменений функции внешнего дыхания, что отличает его от менее селективного  $\beta$ -блокатора атенолола**

В исследовании **CIBIS-END** [43] оценивали переносимость бисопролола и карведилола, назначенных в рекомендованных дозировках больным старше 65 лет с СН со сниженной и сохраненной систолической функцией. Среди пациентов, получавших бисопролол, реже отмечались неблагоприятные явления в виде бронхоспазма, усугубления бронхообструкции, анемии, чем в группе карведилола, более выраженное снижение ЧСС также отмечено у больных, принимавших бисопролол. В этом исследовании подтверждено, что бисопролол можно использовать при наличии у пациента с ХСН компенсированного СД 2-го типа, т. к. препарат не влиял на гликемию, степень альбуминурии и липидный профиль.

Продemonстрировано также благоприятное влияние бисопролола на т. н. «спящий» (hibernating) миокард у больных с СН ишемической этиологии, даже без одновременного использования в лечении иАПФ [44].

## ДРУГИЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ БИСОПРОЛОЛА

Бисопролол эффективен и безопасен при диабете [43, 45], препарат не влияет на уровень глюкозы крови у больных СД, не требуется коррекции дозы пероральных антидиабетических препаратов. Бисопролол не влияет на уровень тиреоидных гормонов при гипертиреоидных состояниях, не вызывает гипокалиемию. Литературные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния на липидный спектр у пациентов, принимающих бисопролол в течение длительного времени.

Назначение  $\beta$ -блокаторов может существенно улучшить прогноз жизни больных, которым выполняются те или иные операции на сердце и сосудах. Бисопролол используется в профилактике ССО у больных после хирургических вмешательств. Так, было показано, что назначение бисопролола во время и после таких операций достоверно уменьшало вероятность смерти от любых причин и вероятность нефатального ИМ у тех больных, которые имели высокий риск ССО [46–48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БАБ по-прежнему играют ведущую роль в терапии больных ССЗ. Основным свойством  $\beta$ -блокаторов является способность обратимо блокировать  $\beta$ -адренергические рецепторы. Считают, что  $\beta$ -блокаторы играют главную роль в предотвращении кардиотоксического эффекта катехоламинов.  $\beta$ -блокаторы признаются препаратами первого ряда в большинстве международных и национальных рекомендациях для лечения ИБС и АГ. При назначении  $\beta$ -блокаторов следует отдавать предпочтение препаратам кардиоселективного действия, которые можно назначать 1 р/сут.

Высокая селективность бисопролола определяет редкое развитие побочных эффектов и хорошую переноси-

мость препарата даже у пациентов с относительными противопоказаниями к его назначению. Препарат практически не оказывает влияния на гладкую мускулатуру бронхов, периферических артерий, углеводный и липидный обмен. Регулярное и длительное лечение АГ, стенокардии, ХСН бисопрололом способно не только снизить АД до целевых уровней, уменьшить частоту приступов стенокардии и проявления СН, но и существенно уменьшить развитие тяжелых осложнений и тем самым улучшить прогноз здоровья и жизни у пациентов, увеличить продолжительность жизни больных.

**Бисопролол эффективен и безопасен при диабете, препарат не влияет на уровень глюкозы крови у больных СД, не требуется коррекции дозы пероральных, не влияет на уровень тиреоидных гормонов при гипертиреоидных состояниях, не вызывает гипокалиемию**

Бисопролол эффективен в контроле стенокардии, вызванной физической нагрузкой, улучшении переносимости нагрузки и уменьшении как симптоматических, так и бессимптомных эпизодов ишемии. Препарат не только устраняет симптомы заболевания (стенокардию), оказывает антиишемическое действие и улучшает качество жизни больного, но и способен улучшить прогноз после перенесенного ИМ и у больных с низкой ФВ левого желудочка и ХСН.

Следует избегать комбинированной терапии БАБ бисопролола с верапамилом и дилтиаземом, в связи с риском развития брадикардии или атриовентрикулярной блокады. Препарат бисопролол включен в Федеральную программу льготного лекарственного обеспечения больных ССЗ.



## ЛИТЕРАТУРА

- 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J (2013), 34, 2949-3003.
- Справочник по медикаментозному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Под редакцией академика Е.И. Чазова. М., «Практика», 2015.–320 с./Guide on drug therapy of cardiovascular diseases. Ed. by Academician E.I. Chazov. M., Praktika, 2015. – 320 p.
- Крыжановский С.А., Вититнова М.В. Лекарственные средства для лечения коронарной болезни сердца (фундаментальная, клиническая и доказательная фармакология). Терапевт 2012, №2: 26-36./Kryzhanovsky S.A., Vititnova M.B. Drugs for therapy of coronary heart disease (fundamental, clinical and evidential pharmacology). Terapevt 2012, No.2: 26-36.
- Leopold G., Kutz K. Bisoprolol: pharmacokinetic profile. Rev Contemp. Pharmacother 1997; 8: 35-43.
- Reiter M.J. Cardiovascular drug class specificity:  $\beta$ -blockers. Progress in Cardiovas Dis 2004; vol. 47, No1: 11-35.
- Барышников Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И. и др. Сердечно-сосудистый континуум: возможности  $\beta$ -адреноблокаторов. Consilium medicum. Кардиология. 2013; № 10, том 15: 18-23./Baryshnikov G.A., Chorbinskaya S.A., Stepanova I.I. et al. Cardiovascular continuum: possibilities of  $\beta$ -adrenergic blockers. Consilium medicum. Kardiologia. 2013; No. 10, Volume 15: 18-23.
- 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; 31: 143-147.
- Остроумова О.Д., Батутина А.М. Выбор безопасного  $\beta$ -блокатора у больных с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких: преимущества бисопролола. Русский мед. журнал 2003; том 11, № 9: 548-551./Ostroumova O.D., Batutina A.M. Selection of safe  $\beta$ -adrenergic blocker in patients with chronic obstructive pulmonary diseases: advantages of bisoprolol. Russky Med. Journal 2003; Volume 11, No.9: 548-551.
- Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные  $\beta$ -адреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений. Фармакологические свойства и клиническое применение. Сердце 2004; № 3: 130-136. /Perepech N.B., Mikhailova I.E. Modern  $\beta$ -adrenergic blockers: a range of properties and justification of preferences. Pharmacological properties and clinical application. Serdtse 2004; No. 3: 130-136.
- Лупанов В.П. Кардиоселективный  $\beta$ -блокатор бисопролол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Consilium medicum 2010, том12, № 5: 73-77./Lupanov V.P. Cardioselective  $\beta$ -adrenergic blocker bisoprolol in therapy of cardiovascular disease patients. Consilium medicum 2010, Volume 12, No.5: 73-77.
- Кардиология: национальное руководство / под ред. акад. РАН Е.В. Шляхто; 2-е изд. перераб. и доп.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.– 800 с./ Cardiology: National Guidance/Ed. By academician of RAS E.V. Shlyakhto, - 2<sup>nd</sup> edition, revised

- and enlarged edition. – M.: GEOTAR-Media, 2015. – 800 p.
12. Лупанов В.П. Кардиоселективный бета-блокатор бисопролол в лечении больных ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал 2011; №3: 96-100./Lupanov V.P. Cardioselective beta-blocker bisoprolol in therapy of ischemic heart disease. Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal 2011; No. 3: 96-100.
  13. Poldermans D., Boersma E., Bax J., et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789-1794.
  14. Куприна А.А., Белоусов Ю.Б., Соколов А.А., Манешина О.А. Клиническая ценность селективного б-адреноблокатора бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции доказательной медицины. Фарматека 2007; № 19:19-22. / Kuprina A.A., Belousov Y.B., Sokolov A.A., Maneshina O.A. Clinical value of selective β-adrenergic blocker bisoprolol in therapy of cardiovascular diseases from the point of view of evidence-based therapy. *Farmateka* 2007; No. 19: 19-22.
  15. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6 (1): 103-107./Lukina Y.V., Martsevich S.Y. Bisoprolol – a highly selective beta-adrenergic blocker from positions of the evidence-based medicine. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii* 2010; 6 (1): 103-107.
  16. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Бета-блокаторы в лечении и профилактике ишемической болезни сердца. Сердце 2005; № 1: 32-35./Karpov Y.A., Shubina A.T. Beta-blockers in therapy and prevention of ischemic heart disease. *Serdtshe* 2005; No. 1: 32-35.
  17. Оганов Р.Г., Кокурина Е.В. Бета-адреноблокаторы при хронической стабильной ишемической болезни сердца. Тер. архив 2007; № 3: 92-96./Oganov R.G., Kokurina E.V. Beta-adrenergic blockers in chronic stable ischemic heart disease. *Ter. Arkhiv* 2007; No. 3: 92-96.
  18. Карлова Н.А., Золозова У.Ф., Пшеницин Ф.И. и др. Оценка терапевтической эффективности и безопасности препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией. Кардиология 2015; №1: 23-28./Karllova N.A., Zolozova U.F., Pshenitsyn F.I. et al. Evaluation of therapeutic effectiveness and safety of bisoprolol drug and its generic in patients of stable angina. *Kardiologia* 2015; No. 1: 23 - 28.
  19. Weber F., Schneider H., von Arnim T., Urbaszek W. Heart rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigation Group. *Total Ischemic Burden Bisoprolol Study*. *Eur Heart J* 1999; 20 (1): 38-50.
  20. Ferguson J.D., Ormerod O., Lenox-Smith A.J. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina. *Int J Clin Pract* 2000; 54(6): 360-363.
  21. De Muinck E.D., Buchner-Moell D., van de Ven L.L., Lie K.I. 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(6): 870-875.
  22. Осадчий К.К. β-адреноблокаторы при артериальной гипертензии: фокус на бисопролол. Кардиология, 2010; № 1: 84-89./Osadchiy K.K. β-adrenergic blockers in arterial hypertension: focus on bisoprolol. *Kardiologia*, 2010; No. 1: 84-89.
  23. Бритов А.Н. Роль кардиоселективного β-адреноблокатора (бисопролола) в лечении больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; № 3: 104-110./Britov A.N. Role of cardioselective β-adrenergic blocker (bisoprolol) in therapy of patients with arterial hypertension associated with cardiac insufficiency. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2005; No. 3; 104-110.
  24. Eguchi K., Hoshida S., Kario K. Effects of Celiprolol and bisoprolol on blood pressure, vascular stiffness, and baroreflex sensitivity. *Am J Hypertens* 2015; 28(7): 858-867.
  25. Haas R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl M): 103-113.
  26. Buhler F.R., Berglund G., Anderson O.K. et al. Double-blind comparison of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 1): S 122-127.
  27. Gosse P., Roudaut R., Herrero G. et al. Beta-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension : effects on left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990 ; 16 (Suppl. S) : S145-150.
  28. Lin Z.P., Dong M., Liu J. Bisoprolol improved endothelial function and myocardium survival of hypertension with stable angina: a randomized double-blinded trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(6):794-801.
  29. Hostalek U., Czamecka D., Koch E.M. Treatment of hypertensive patients with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine: results of a cohort study with more than 10,000 patients. *Cardiol Ther* 2015 Aug 8.[Epub ahead of print]
  30. Провоторов В.М., Глуховский М.Л. Сравнительная эффективность амиодарона и бисопролола в лечении желудочковой экстрасистолии у пациентов с метаболическим синдромом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009; № 6: 29-34./Provotorov V.M., Glukhovskiy M.L. Comparative effectiveness of amiodarone and bisoprolol in therapy of ventricular extrasystole in patients with metabolic syndrome. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii* 2009; No.6: 29-34.
  31. Plevan A., Lehmann G., Ndrepepa G. et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation; sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J* 2001; 22 (16): 1504-1510.
  32. Steilaty G., Madi-Jebaria S., Yazigi A., et al. Postoperative oral amiodarone versus oral bisoprolol as prophylaxis against atrial fibrillation after coronary bypass graft surgery: a prospective randomized trial. *Int J Cardiol* 2009; 117(2): 116-122.
  33. Singh B.N. CIBIS, MERIT- HF, and COPERNICUS trial outcomes: do they complete the chapter on beta-adrenergic blockers as antiarrhythmic and antifibrillatory drugs? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6 (2): 107-110.
  34. Беленков Ю.Н., Скворцов А.А., Марев В.Ю. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогормональные эффекты длительной терапии β-адреноблокатором бисопрололом у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 2003; № 10:10-21 /Belenkov Y.N., Skvortsov A.A., Mareev V.Y. et al. Clinical and hemodynamic and neurohormonal effects of long-term therapy by β-adrenergic blocker bisoprolol in patients with grave chronic cardiac insufficiency. *Kardiologia* 2003; No. 10; 10-21.
  36. Затеишчикова А.А. Бисопролол в лечении сердечной недостаточности. Русский мед журнал 2015, №15: 874-876./Zateishchikova A.A. Bisoprolol in therapy of cardiac insufficiency. *Russky Med Journal* 2015, No. 15: 874-876.
  37. Кириченко А.А. Применение β1-адреноблокатора бисопролола для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Русский мед журнал 2014; № 12: 894-899./Kirichenko A.A. Use of β1-adrenergic blocker bisoprolol for therapy of cardiovascular diseases. *Russky Med Journal* 2014; No. 12: 894-899.
  38. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Роль β-блокаторов в лечении артериальной гипертензии: что мы знаем сегодня. Системные гипертензии 2015; № 1: 10-18./Zhernakova Y.V., Chazova I.E. Role of β-adrenergic blockers in arterial hypertension therapy: what we know today. *Sistemniye Gipertenzii* 2015; No.1: 10-18.
  39. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Circulation* 1994; 90(4): 1765-1773.
  40. CIBIS-II Study Group. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II); a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
  41. Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C. et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003; 24 (6): 552-559.
  42. Willenheimer R., van Veldhuisen DJ, Silke B. et al. CIBIS III Investigators Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS III). *Circulation* 2005; 112 (16): 2426-2435.
  43. Dungen H.D., Apostolovic S., Inkrot S. et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; Vol. 13(6); 670-680.
  44. Иваненко В.В., Рязанцева Н.В., Тарасов Д.Л. и др. Эффект бета-блокатора бисопролола на функцию спящего миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Кардиология 2004; № 7: 57-61./Ivanenko V.V., Ryzantseva N.V., Tarasov D.L. et al. Effect of beta-blocker bisoprolol on function of the sleeping myocardium in patients of chronic cardiac insufficiency of ischemic etiology. *Kardiologia* 2004; No.7: 57-61.
  45. Бубнова И.Г., Поддубская Е.А. Современные позиции β-адреноблокаторов в кардиологической практике с позиции доказательств. Кардиосоматика 2011; Том 2, № 2: 99-105./Bubnova I.G., Poddubskaya E.A. Modern positions of β-adrenergic blockers in cardiologic practice from positions of evidence-based medicine. *Kardiosomatika* 2011; Volume 2, No.2: 99-105.
  46. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Место бисопролола в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Русский мед. журнал 2010, том 18, № 22:1352-1355./Syrkin A.L., Dobrovolskiy A.V. Place of bisoprolol in therapy of cardiovascular system diseases. *Russky Med. Journal* 2010, Vol. 18, No. 22: 1352-1355.
  47. Лупанов В.П. Лечение больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств. Атмосфера. Кардиология. 2007; №3: 18-24./Lupanov V.P. Therapy of patients with ischemic heart disease after coronary stenting and transcatheter coronary interventions. *Atmosfera. Kardiologia*. 2007; No.3: 18-24.
  48. Prichard B.N., Robin J.M. Beta-blockade and surgery. *Eur Heart J* 2001;22 (15):1253-1255.