

А.М. ШИЛОВ, д.м.н., профессор, М.С. ДУЛАЕВА, к.м.н.  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# КАРДИОСЕЛЕКТИВНЫЕ β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

## ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХСН В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**В статье обсуждается патофизиология развития ХСН, на основании данных литературы постулируется: ЧСС – независимый фактор риска для ХСН. По данным доказательной медицины, обоснованно предложены блокаторы селективных β-адренорецепторов – Бисогамма (дженерик Бисопролола). Представлен собственный опыт лечения 95 пациентов с ХСН, на основании динамики данных обследования показана роль ЧСС как независимого фактора риска, определяющего качество и прогноз жизни, через модулирование диастолической функции левого желудочка и насосной деятельности сердца. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – неспособность сердца как насоса перекачивать объемы крови адекватно метаболическим нуждам организма (энергетическое обеспечение основного обмена) в условиях покоя или физической нагрузки. ХСН – одно из частых и наиболее трудно поддающихся терапии заболеваний, занимает доминирующее место в инвалидизации и структуре летальности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения земного шара. Проблема диагностики и лечения ХСН находится в центре внимания современной практической медицины. Интернациональность актуальности обсуждаемой проблемы обусловлена неуклонным ростом числа пациентов с этой патологией с рецидивирующим течением, трудностями профилактических и лечебных мероприятий в условиях поликлиники и специализированных стационаров, что определяет доминирующие затраты из бюджета здравоохранения ведущих стран Европы, Америки, Азии [1, 3, 5, 10, 14, 21, 22].**

*Ключевые слова: ХСН, селективные β-адренорецепторы, β-блокаторы, сердечно-сосудистый континуум*

**В** 1991 г. Dzau V. и Braunwald E. сформулировали понятие единого сердечно-сосудистого континуума, которое в течение последних 20 лет конца XX и начала XXI в. прочно вошло в научно-медицинскую практику. Применительно к практической медицине *континуум* (от англ. *continuous* – постоянный, непрерывный) подразумевает непрерывную последовательность этапов развития заболевания – от факторов риска (ФР) до летального исхода (рис. 1).

В 2001 г. на совместном заседании Американского колледжа и Американской ассоциации сердца были разработаны и рекомендованы этапы (стадии) сердечно-сосудистого континуума:

- стадия А – это формирование ФР, начало профилактики и лечения каких-либо первых признаков заболевания с целью предупреждения развития ХСН;
- стадия В – это годы лечения с использованием всех лечебно-профилактических мероприятий, с включением методов эффективного восстановления насосной деятельности сердца;
- стадия С – это месяцы лечения с помощью всех мероприятий стадий А и В с использованием ЛС, направленных на устранение осложнений и клинических признаков СН;
- стадия D – самая сложная стадия, когда нередко пациент нуждается в наблюдении и лечении в блоках интенсивной терапии, в ряде случаев вынужден применять кардиореани-

мационные мероприятия, подсадку искусственного левого желудочка, клеточную терапию, пересадку сердца, т. е. то, что требует серьезных финансовых затрат (рис. 1) [2]. Таким образом, ХСН – синдром, характеризующийся рядом симптомов, вызванных диастолической и/или систолической дисфункцией сердечной мышцы, со сложными циркуляторными и нейрогуморальными процессами адаптации и дезадаптации, как следствие, прогрессирования различных сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3, 10].

Проведение лечебно-профилактических мероприятий на ранней стадии болезни может улучшить качество (снизить заболеваемость) и прогноз жизни (уменьшить смертность) от ХСН. Практическая медицина основана на концепции ассоциированности множества факторов риска как возможных причин развития, прогрессирования различных мультифакторных заболеваний ССС, в частности ХСН, и их сосуществования – полиморбидности. Следовательно, логичны – ранняя профилактика и устранение ФР, адекватное лечение АГ, ИБС, СД 2-го типа.

Современная кардиология – наука, занимающаяся фундаментальными исследованиями механизмов функционирования сердца как насоса в норме и при патологии. Она использует в своем развитии достижения молекулярной биологии в изучении кинетики биологических процессов на уровне клеточных и субклеточных структур, позволяющих понимать процессы сопряжения возбуждения – сокращения – расслабления миокарда и энергетики, обеспечивающей эти процессы. В настоящее время без четкого представления о меха-

Рисунок 1. Диаграмма сердечно-сосудистого континуума



низмах энергетических процессов, происходящих на клеточном и молекулярном уровнях, обеспечивающих функциональное состояние диастолы, сократительной способности миокарда и насосной деятельности сердца, невозможно решать практические вопросы патогенеза поражения сердечной мышцы. Знание и понимание этих процессов позволит наметить рациональные пути лечения и эффективные методы предупреждения развития СН.

Функционирование сердца как насоса подчинено двум задачам: 1) трансформация биохимической энергии в механическую энергию; 2) обеспечение организма минутным объемом крови адекватно метаболическим нуждам. Решение этих задач осуществляется сложными аутогенными, гетерогенными и нейрогуморальными процессами регуляции коронарного резерва, сократительного состояния миокарда, числа сердечных сокращений, преднагрузки (приток крови к сердцу) и постнагрузки (сопротивление сосудистой системы). Нарушение одного из звеньев этого сложного процесса ведет к развитию сердечной недостаточности, в основе которой лежат нарушения диастолической функции и сократительной способности миокарда. Нарушения диастолической функции левого желудочка формируются на субклеточном – молекулярном уровне. В норме диастола – энергоемкий процесс, в ходе которого кальциевый насос СПР потребляет до 50% фосфатной энергии АТФ, образованной при окислительном фосфорилировании (аэробное окисление в митохондриях) с участием  $O_2$ , доставляемого коронарным кровотоком и внутриклеточным  $Mg^{++}$ , необходимым для функционирования  $Ca^{++}$  насоса ( $Mg$ -зависимая АТФаза) [1, 5, 15].

Энергетическое обеспечение насосной функции сердца в широком диапазоне его деятельности – от состояния покоя до уровня максимальной нагрузки – осуществляется коронарным резервом. Коронарный резерв – способность коронарного русла за счет дилатации коронарных сосудов во много раз увеличивать объем коронарного кровотока ( $Q_{кор}$ ) адекватно уровню потребности миокарда в кислороде ( $PMO_2$ ).

Величина коронарного резерва (I, II) в зависимости от давления в коронарных сосудах заключена между прямой, соответствующей коронарному кровотоку при максимально дилатированных сосудах (А – норма, Б – атеросклероз), и кривой величины  $Q_{кор}$  при нормальном сосудистом тоне (область ауторегуляции). Из диаграммы видно, что коронарный резерв может меняться в сторону увеличения или уменьшения в зависимости от физиологических условий или патологии со стороны коронарных сосудов (атеросклероз, коронариит), крови (анемия, эритремия), массы миокарда (гипертрофия) и ЧСС.

Энергетическим эквивалентом работоспособности сердца как насоса является уровень потребления  $O_2$ , доставка которого осуществляется объемом  $Q_{кор}$ . Величина коронарного кровотока регулируется тоническим состоянием коронарных сосудов и градиентом давления – разница давлений крови между давлением восходящего отдела аорты и в полости левого желудочка, которое соответствует внутримиекардиальному давлению (напряжению):

$$Q_{кор} = \frac{P_1 - P_2}{R_{кор}} (мл), \text{ где}$$

$P_1$  – давление в восходящем отделе аорты,

$P_2$  – давление в левом желудочке (внутримиокардиальное напряжение),

$R_{кор}$  – сопротивление коронарных сосудов (рис. 2).

Внутримиокардиальное напряжение левого желудочка во время систолы равно давлению в полости левого желудочка и в восходящем отделе аорты (при отсутствии патологии со стороны аортального клапана), поэтому кровоснабжение миокарда левого желудочка осуществляется в основном во время диастолы. Перфузия миокарда правого желудочка осуществляется и в систолу, и в диастолу. Увеличение диастолического давления в полости левого желудочка – увеличение внутримиекардиального напряжения во время диастолы – также лимитирует коронарный кровоток во время диастолы за счет уменьшения градиента давления между устьями коронарных артерий и дистальны-

Рисунок 2. Диаграмма коронарного резерва в зависимости от различных патологических ситуаций

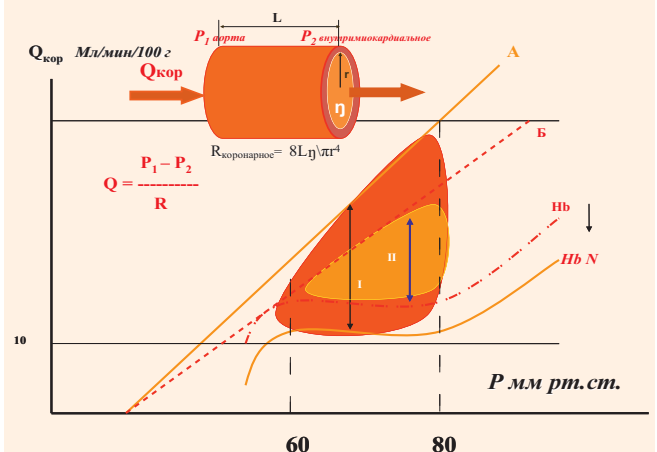
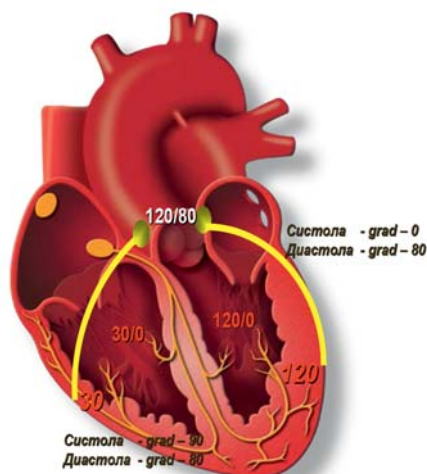


Рисунок 3. Диаграмма соотношений внутримиекардиального напряжения и кровоснабжения миокарда левого и правого желудочков



ми (внутримиекардиальными) отделами коронарных сосудов (рис. 3).

Нарушение баланса между величиной коронарного кровотока и уровнем  $\text{PMO}_2$  – один из ключевых факторов повреждения миокарда и развития ХСН.

Таким образом, частота сердечных сокращений и величина внутримиекардиального напряжения – один из основных детерминантов в патофизиологии ХСН: учащение ЧСС ведет к увеличению работы сердца, а следовательно, к увеличению  $\text{PMO}_2$ , к уменьшению времени диастолы и ограничению доставки  $\text{O}_2$  через коронарную перфузию миокарда левого желудочка.

Так как миокард левого желудочка кровоснабжается только во время диастолы, абсолютным условием предупреждения дисфункции миокарда является оптимизация соотношения «Поступление  $\text{O}_2$  / Потребность в  $\text{O}_2$ » за счет уменьшения ЧСС, удлинения времени диастолы и увеличения скорости диастолического расслабления (эффективности диастолы) миокарда, что служит патофизиологическим обоснованием брадикардизирующей терапии при ХСН.

В клинической практике частота сердечных сокращений – легко измеряемый и фармакологически модифицируемый показатель насосной деятельности сердца, является одним из ключевых факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По меньшей мере 20 крупных эпидемиологических исследований, опубликованных за последние 25 лет, свидетельствуют о том, что «повышенная ЧСС – независимый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности» [13, 23, 37, 73, 85, 106]. Современные представления о патогенезе ХСН, данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что контроль ЧСС является самостоятельной целью лечения ХСН с оптимальным уровнем 60 сокращений в минуту [6, 7, 11, 17–22].

Лечение сердечной недостаточности – одна из сложных и основных задач практической медицины. Современная

кардиология располагает мощным арсеналом терапевтических стратегий. К ним относятся мероприятия, направленные на первичную и вторичную профилактику развития и обострения ХСН: диета, режим физической активности, психологическая реабилитация, организация врачебного контроля, школ для больных ХСН, медикаментозная терапия, использование имплантируемых устройств вспомогательного кровообращения для разгрузки левого желудочка. Естественно, в каждом конкретном случае эти технологии применяют дифференцированно в том или ином сочетании [1, 3, 12].

Медикаментозное лечение ХСН четко регламентировано в рекомендациях ВНОК и преследует две основных цели – улучшение качества и прогноза жизни пациентов с этой патологией. Как и 40–50 лет назад, одним из главных патофизиологически обоснованных принципов терапии при декомпенсированных формах болезни является принцип улучшения насосной деятельности сердца и нормализация параметров центральной гемодинамики с купированием клинических признаков СН [12].

Принципы медикаментозной терапии ХСН, представленные в рекомендациях ВНОК, основаны на постулатах «доказательной медицины» (классы А, В, С) и на основе класса А определяют 7 групп лекарственных препаратов: иАПФ, блокаторы рецепторов АТ II,  $\beta$ -блокаторы, диуретики, антагонисты рецепторов альдостерона, сердечные гликозиды, этиловые эфиры полиненасыщенных жирных кислот (Омакор), которые, обладая плеiotропными эффектами, могут оказывать нежелательные побочные эффекты, снижающие их эффективность [5, 8, 9, 12, 14, 17].

На сегодняшний день имеются четыре класса препаратов с пульсоурежающим эффектом:  $\beta$ -блокаторы, сердечные гликозиды, блокаторы If-каналов (Кораксан), антагонисты кальция (препараты магния – Магнерот) [11, 12, 18].

**Бета-блокаторы**, ранее считавшиеся противопоказанными при СН, сейчас составляют основу лечения СН II–III ФК, они значительно улучшают выживаемость, однако механизм их терапевтического эффекта при лечении ХСН до конца не ясен, и считается, что он обусловлен ингибированием нейрогуморальных систем [4, 8, 9, 13, 14, 17].

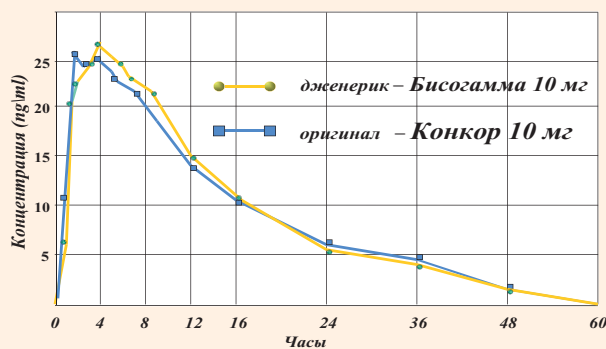
Современную кардиологию невозможно представить без препаратов группы  $\beta$ -адреноблокаторов, которых в настоящее время известно более 30 наименований. За последние 50 лет клинической практики  $\beta$ -адреноблокаторы заняли прочные позиции в профилактике осложнений и в фармакотерапии ССЗ: АГ, ИБС, ХСН, метаболический синдром (МС). Традиционно, в неосложненных случаях медикаментозное лечение АГ начинают с  $\beta$ -адреноблокаторов и диуретиков, снижающих риск развития ИМ, нарушения мозгового кровообращения, ХСН и внезапной кардиогенной смерти. Для лечения ХСН в международных рекомендациях ВНОК одобрены только бисопролол, карведилол и метопролол сукцинат – кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, которые отличаются друг от друга по растворимости в различных средах и по коэффициенту селективности к  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторам.



Особое внимание заслуживают компании, осуществляющие «брендирование» (продвижение) дженериков, обеспечивая тем самым их узнаваемость, а, значит, имеющие все основания и способные отвечать за высокое качество таких препаратов.

Бисогамма (Wörwag Pharma, Германия) – дженерик с доказанной биоэквивалентностью бисопрололу (рис. 4), высокоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор с соотношением  $\beta_2/\beta_1$ -блокирующей способности 1/75. Бисогамма в терапевтических дозах от 1,25 до 20 мг не вызывает таких метаболических эффектов, как гипергликемия, дислипидемия; не оказывает ангиоспастического эффекта на артерии и не вызывает клинических проявлений блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов, даже на фоне наибольшей концентрации препарата в плазме крови – при использовании максимальной терапевтической дозы 20 мг. Фармакокинетическими особенностями препарата являются его высокая биодоступность (> 90%), способность растворяться как в липидах, так и в воде, что обуславливает двойной путь его элиминации – через печень и почки, поэтому у больных с заболеваниями этих органов не требуется коррекция дозы Бисогаммы при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ХСН.

Рисунок 4. Диаграмма биоэквивалентности



Малочисленность исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности дженерических препаратов в лечении ХСН в стационарных условиях, затрудняет проведение фармакоэкономического анализа терапии ХСН в целом. В ходе информационного поиска аналогичных отечественных работ нами было найдено клиническое исследование Шостак Н.А. с соавт. (2008), в котором приводится анализ результатов лечения 60 пациентов в течение 60 дней. Лечение ХСН, которое легло в основу фармакоэкономического исследования, проводилось препаратами бисопролола (Конкор® и Бисогамма®) с оценкой эффективности госпитального и амбулаторного этапов терапии на основании ряда клинических, инструментальных и лабораторных данных. Фармакоэкономические показатели Бисогаммы значительно лучше по сравнению с бисопрололом: при сопоставимой клинической эффективности лечения стоимость Бисогаммы ниже, чем у оригинального бисопролола [16].

С целью изучения влияния ЧСС на качество и прогноз жизни был проведен ретроспективный анализ 174 историй

болезни больных ХСН. В зависимости от исходной ЧСС в покое больные с ХСН (II–IV ФК) были распределены на две подгруппы: I подгруппа – 43 пациента (24 женщины – 55,8%, 19 мужчин – 44,2%) с ЧСС < 70 в минуту, средняя ЧСС в целом по подгруппе =  $62,5 \pm 2,6$  в минуту; II подгруппа – 131 больной (77 женщин – 58,8%, 54 мужчины – 41,2%) с ЧСС  $\geq 70$  в минуту, средняя ЧСС в целом по подгруппе  $90,5 \pm 6,7$  в минуту. В I подгруппе частота госпитализаций составила 11,6% (5 случаев) в 1-й год и 24,1% (9 случаев) – во 2-й год наблюдения, что суммарно равнялось 37,2% (16 пациентов), общая летальность за 2 года составила 9,3% (4 случая). Во II подгруппе частота повторных госпитализаций составила 35,9% (47 пациентов) в 1-й год и 56,8% (71 пациент) во 2-й год наблюдений, что суммарно составило 90,1% при общей летальности за 2 года – 19%, что практически в 2 раза выше по сравнению с летальностью в I подгруппе. Более выраженное клиническое прогрессирование ХСН (частота госпитализаций, летальность) среди больных II подгруппы (средняя ЧСС  $90,5 \pm 6,7$  в минуту) по сравнению с пациентами I подгруппы (средняя ЧСС  $62,5 \pm 2,6$  в минуту), при межгрупповой идентичности по демографическим показателям, ассоциированности с другими заболеваниями и приверженности к лечению свидетельствует о ведущей роли ЧСС в прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, по данным эпидемиологических исследований и наших наблюдений, повышенная ЧСС является фактором сердечно-сосудистого риска и должна рассматриваться клиницистами в качестве терапевтической цели.

С учетом вышеизложенного нами было обследовано и пролечено 95 пациентов ХСН I–IV ФК в возрасте от 56 до 72 лет, средний возраст по группе  $62,6 \pm 4,7$  года, лиц мужского пола было 61 человек (64,2%), женского пола – 34 человека (35,8%), в качестве контрольной группы – 33 пациента (в возрасте от 49 до 71 года, в среднем  $61,4 \pm 7,6$  года и статистически не отличался от исследуемой группы больных ХСН,  $p > 0,05$ ), которые, по данным анамнеза, клинического и лабораторного обследования, не имели признаков СН. Оценка качества жизни (наивысшее КЖ – 0 баллов; наиболее низкое – 100 баллов) больных ХСН мы проводили по Миннесотскому опроснику – «мешала ли Вам болезнь жить так, как хотелось бы, в течение последнего месяца из-за...»

Базовое лечение ХСН – Бисогамма от 5 до 12,5 мг в сутки (средняя суточная доза по подгруппе составила  $8,2 \pm 0,4$  мг) + Магнерот 3 грамма в сутки. Длительность лечения больных ХСН до контрольного обследования колебалась от 4 до 5 нед., в среднем составила  $4,4 \pm 0,2$  нед. В таблице 1 представлены результаты обследования пациентов до и после лечения.

Как видно из таблицы, статистически достоверное снижение ЧСС на 21,8% сопровождалось аналогичным – на 21% – улучшением КЖ, документируемое ростом толерантности к физической нагрузке на 34,4%. Подобная динамика со стороны КЖ обеспечивалась улучшением насосной деятельности сердца – ФВ увеличилась на 52,3%. В основе улучшения насосной функции сердца лежит улучшение длительности эффективной диастолы: Е/А увеличилось на 12% + уменьшение IVRT на 12,7%.

**Таблица 1. Динамика показателей насосной деятельности сердца и качества жизни до и после лечения**

	Контроль (n = 33)	До лечения ХСН (n = 95)	После лечения ХСН
ЧСС в 1 мин	68,2 ± 3,2	84,5 ± 6,5**	63,7 ± 3,9**
Качество жизни (баллы)	54,4 ± 9,8	74 ± 14,5	58,5 ± 6,2
Толерантность (6 мин-метры)	487,4 ± 41,5	302,2 ± 31,4***	406,1 ± 26,1***
<i>Параметры насосной деятельности сердца</i>			
МО, л/мин	4,2 ± 0,7	3,65 ± 0,8*	4,1 ± 0,7*
КДОЛЖ, мл	95,2 ± 9,3	108,2 ± 11,2**	101,9 ± 3,5*
КСОЛЖ, мл	34,3 ± 5,5	67,2 ± 2,7**	38,1 ± 2,1**
УО, мл	61,4 ± 9,1	43,1 ± 4,4**	63,6 ± 3,9***
ФВ, %	64,6 ± 5,5	40,9 ± 2,9**	62,3 ± 3,1***
<i>Параметры диастолической функции ЛЖ</i>			
Е, м/сек	0,73 ± 0,1	0,43 ± 0,06***	0,696 ± 0,06***
А, м/сек	0,58 ± 0,1	0,47 ± 0,08**	0,686 ± 0,07***
Е/А	1,28 ± 0,1	0,9 ± 0,07**	1,01 ± 0,05**
ДТ, м/сек	188,5 ± 12,7	209,8 ± 15,6**	163,4 ± 13,7**
IVRT, м/сек	69,5 ± 9,6	103 ± 7,1***	89,9 ± 4,1**
<i>Функциональный класс ХСН</i>			
I ФК	-	14	22
II ФК	-	36	35
III ФК	-	38	36
IV ФК	-	7	2

\* p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001

Урежение ЧСС на 24,4% – удлинение времени доставки O<sub>2</sub> коронарным кровотоком к миокарду левого желудочка – способствовало восстановлению эффективной диастолы, документируемое увеличением скоростей раннего – Е (на 18,8%), позднего – А (на 43,1%) диастолических трансмитральных потоков крови и уменьшением времени изоволюметрического расслабления (IVRT) миокарда левого желудочка на 12,7%.

Удлинение времени и восстановление эффективной диастолы суммарно обеспечивают эффективную доставку энергетических субстратов для миокарда левого желудочка с восстановлением систолической функции, документируемое

статистически достоверным (p < 0,01) уменьшением КСОЛЖ на 43,3%. На фоне проведенного лечения улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка способствовало в целом по группе больных ХСН восстановлению насосной деятельности сердца адекватно энергетическим затратам организма: ФВ увеличилась на 21,4% (от 40,9 ± 2,9% до 52,3 ± 3,1%, p < 0,001), МО после лечения увеличился на 12,3% (от 3,65 ± 0,8 л/мин до 4,1 ± 0,7 л/мин, p < 0,01). Подобная положительная динамика со стороны МО на фоне урежения ЧСС имела место при увеличении УО на 58,6% (от 40,1 ± 4,4 мл до 62,6 ± 3,9 мл, p < 0,001), что объективно подтверждает восстановление сократительной функции миокарда левого желудочка.

Улучшение насосной деятельности сердца и увеличение толерантности к физической нагрузке позволили у 86 пациентов с ХСН изменить ФК ХСН, что составило 90,5% эффективности проведенного лечения.

Таким образом, ЧСС является независимым от возраста и пола фактором, способствующим тяжести и прогрессированию клинических проявлений ХСН: имеется прямо пропорциональная зависимость ФК ХСН и обратно пропорциональная зависимость уровня толерантности к физической нагрузке от ЧСС как следствие уменьшения хронотропного резерва.

Укорочение времени диастолы при увеличении ЧСС у больных ХСН сопровождается нарушением диастолической функции ЛЖ. Нарушение релаксационной способности (снижение податливости) миокарда ЛЖ документируется данными трансмитрального диастолического потока крови: увеличивается время изоволюметрического расслабления, уменьшается (<1) отношение Е/А, где Е – скорость раннего диастолического наполнения, А – скорость позднего диастолического наполнения (систола предсердия).

Включение в программу лечения ХСН кардиоселективных β-блокаторов (Бисогамма до 7,5 мг в сутки) в сочетании с препаратами магния (Магнерот 3 г в сутки) способствуют более выраженному восстановлению эффективной диастолы левого желудочка, увеличению тахитропного резерва, улучшению насосной деятельности сердца, что отражается на качестве (снижение ФК ХСН) и возможном улучшении прогноза жизни пациентов с ХСН. Контроль ЧСС является самостоятельной целью лечения ХСН с оптимальным уровнем 50–60 сокращений в минуту.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. Возможны ли новые подходы к неотложной терапии декомпенсации ХСН? Сложность оценки конечных точек. *Сердечная недостаточность*, 2009, 10: 254-258.
2. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И. и др. Сердечно-сосудистый континуум: возможности β-адреноблокаторов. *CONSILIUM MEDICUM* [Кардиологи], 2013, 15 (10): 18-23.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
4. Документ о соглашении экспертов по блокаторам β-адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам. *Кардиоваскулярная Терапия и профилактика*, 2005, 1: 99-124.
5. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г. Эффективность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронической сердечной недостаточности. *CONSILIUM MEDICUM* [Кардиологи], 2013, 15 (10): 63-69.
6. Задонченко В.С., Богатырева К.М., Шехян Г.Г. Кардиоселективный β-адреноблокатор Конкор в лечении кардиологических больных. *РМЖ*, 2010, 18 (10): 702-707.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.