

Бисопролол: эффективность применения при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

О.Д. Остроумова*, М.А. Максимов, А.М. Рыкова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Bisoprolol effectiveness in arterial hypertension and coronary heart disease

O.D. Ostroumova*, M.L. Maksimov, A.M. Rykova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Рассмотрены результаты исследований о применении высокоселективного β -адреноблокатора бисопролола в лечении артериальной гипертензии и/или ишемической болезни сердца. Приведены данные доказательной медицины, подтверждающие высокую эффективность этого препарата. Обсуждаются вопросы применения бисопролола у различных подгрупп больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т.ч. лиц пожилого возраста и курильщиков.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, β -адреноблокаторы, бисопролол.

The authors review the current evidence on the effectiveness of a highly selective β -adrenoblocker bisoprolol in the treatment of arterial hypertension and/or coronary heart disease. The issues of bisoprolol therapy in the specific clinical subgroups of cardiac patients (such as elderly people and smokers) are discussed.

Key words: Arterial hypertension, coronary heart disease, β -adrenoblockers, bisoprolol.

В 2010г в России была принята 4-ая редакция рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) [1], в которых выделены 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП), одним из которых являются β -адреноблокаторы (β -АБ). Однако, препараты внутри этого класса значительно отличаются как по эффективности, так и по безопасности, включая относительные противопоказания [1]. За последние годы, учитывая антигипертензивное действие, органопротективные свойства и небольшое количество побочных эффектов (ПЭ), среди β -АБ на роль “эталонного” может с полным основанием претендовать бисопролол.

Бисопролол — высокоселективный β_1 -АБ. Результаты исследований, в которых использовали связывание меченых лигандов с различными тканями, включая ткани органов человека, показали, что сродство бисопролола к β_1 -адренорецепторам (β_1 -АР) в 100 раз выше, чем к β_2 -АР [2]. Результаты исследований на животных и на человеке свидетельствуют, что бисопролол является высокоселективным β_1 -АБ, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью. Его гемодинамическое действие заключается в снижении частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое и при физической нагрузке (ФН), в снижении сердечного выброса (СВ) и незначительном (обычно в первые дни лечения) повышении общего периферичес-

кого сопротивления сосудов (ОПСС). С другой стороны, в терапевтически рекомендуемых дозах (5-10 мг/сут) препарат почти не проявляет антагонистической активности в отношении β_2 -АР и поэтому не вызывает таких метаболических эффектов, как гипергликемия и гипокалиемия, опосредованных блокадой β -АР [2]. Эта избирательность действия на β_1 -АР оказывается клинически значимой в следующих случаях: у больных сахарным диабетом (СД) применение бисопролола позволяет избежать гипогликемии, которая развивается вследствие блокады β_2 -АР в случае применения неселективных β -АБ; у больных с сосудистыми заболеваниями использование бисопролола позволяет избежать блокады β_2 -АР, при которой ингибируется сосудорасширяющий эффект эндогенного адреналина, в результате чего усиливается сужение сосудов, опосредованное α -АР. Фармакокинетика бисопролола отличается от фармакокинетики других селективных β -АБ и характеризуется двумя положительными свойствами: наличием длительного периода полувыведения, что позволяет назначать этот препарат один раз в сутки, и сбалансированным клиренсом, что позволяет применять его при лечении больных с сопутствующим нарушением функции печени и/или почек [2].

Коэффициент отношения остаточного эффекта к максимальному является показателем, который отражает

©Коллектив авторов, 2011
e-mail: Ostroumova.olga@mail.ru
Тел.: (495) 303-02-54, 303-93-07

[Остроумова О.Д. (*контактное лицо) — профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней и профессор кафедры факультетской терапии МГМСУ, Максимов М.Л. — доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Рыкова А.М. — ассистент этой кафедры].

способность АГП, предназначенного для приема один раз в сутки, обеспечивать эффективный контроль артериального давления (АД) в течение 24 ч после приема суточной дозы. Минимальный рекомендуемый уровень этого коэффициента составляет 50 % (Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США). Для бисопролола 10 мг один раз в сутки он составляет 91,2 % [2-4]. Это свидетельствует о том, что однократный прием бисопролола в сутки позволяет эффективно контролировать АД в течение суток.

Для сравнения влияния бисопролола и метопролола на АД на пике ФН в двойном слепом, рандомизированном исследовании 87 больным АГ до и после лечения 10 мг/сут бисопролола (n=44) или 100 мг/сут метопролола (n=43) проведена велоэргометрия (ВЭМ) [5]. У каждого пациента ВЭМ была выполнена через 3 и через 24 ч после приема последней дозы препарата, уровень ФН составлял 50, 75 и 100 Ватт. Результаты этого исследования свидетельствуют о достоверно большей эффективности бисопролола по сравнению с метопрололом в отношении уровня систолического АД (САД) и ЧСС на пике ФН через 24 ч после приема последней дозы препарата в % по отношению к соответствующим данным через 3 ч после приема (таблица 1).

Следовательно, длительное (в течение 24 ч при однократном приеме) действие бисопролола позволяет эффективно контролировать уровень АД и ЧСС не только в покое, но и на фоне ФН.

На практике крайне важно сохранить достигнутый контроль АД в течение длительного времени. Эффективность бисопролола при длительном применении продемонстрирована в исследовании [6], в котором приняли участие 102 пациента с АГ. Больные получали 5-10 мг/сут. бисопролола в виде монотерапии в течение 36 мес. Анализ результатов свидетельствует о том, что достигнутый антигипертензивный эффект на фоне монотерапии бисопрололом остается стабильным в течение, как минимум, 3 лет наблюдения.

По сравнению с другими АГП бисопролол является либо более эффективным, либо более хорошо переносимым препаратом при равной эффективности. В рандомизированном, двойном слепом исследовании BIMS (Bisoprolol International Multicentre Study) сравнивали антигипертензивный эффект бисопролола и атенолола [7]. В нем приняли участие 104 пациента с исходным уровнем диастолического АД (ДАД) 100-120 мм рт.ст. Целью лечения больных в этом исследовании было достижение уровня ДАД \leq 95 мм рт.ст. через 24 ч после приема последней дозы изучаемых препаратов. Включению в исследование предшествовал 4-недельный "отмывочный" период (плацебо-период). Затем пациенты рандомизировались на две гр. — бисопролола либо атенолола. Максимальные дозы составляли 20 мг/сут. для бисопролола, 100 мг/сут. для атенолола; продолжительность лечения — 8 нед. В качестве критерия антигипертензивной эффективности оценивали процент пациентов, у которых удалось достигнуть целевого уровня ДАД ($<$ 95 мм рт.ст.).

Через 8 нед. терапии в гр. бисопролола отмечалось более выраженное снижение АД ($p < 0,05$). Согласно результатам исследования, целевого уровня АД удалось достигнуть у 68 % пациентов в гр. бисопролола и у 56 % больных в гр. атенолола. В рамках данного исследования установлено также, что у 5 пациентов был эффективен только атенолол, а бисопролол не эффективен. В то же время только бисопролол был эффективен у 16 больных (атенолол в этих случаях оказался неэффективен); данные различия статистически достоверны [7].

В исследовании BISOMET (Bisoprolol and Metoprolol study) сравнивали эффективность бисопролола в суточной дозе 10 мг один раз в сутки и метопролола 100 мг/сут. у 87 пациентов [5]. Длительность лечения составила 4 нед. Эффективность препаратов (снижение АД и ЧСС) оценивали через 24 ч после приема последней дозы как в покое, так и при ФН. Бисопролол снижал ДАД и ЧСС в покое в достоверно большей степени, чем метопролол. Уровень САД и ЧСС во время ФН также были достоверно ниже в гр. бисопролола, чем в гр. метопролола [5].

В многоцентровом, слепом, рандомизированном 16-недельном исследовании NEBIS (Nebivolol and Bisoprolol study) приняли участие 273 пациента с ДАД 95-110 мм рт.ст. и САД \leq 180 мм рт.ст. в конце вводного периода [8]. На фоне терапии обоими препаратами отмечалось достоверное снижение, как САД, так и ДАД без достоверных различий между β -АБ. Среднее снижение ДАД составило 15,7 мм рт.ст. в гр. небивола и 16 мм рт.ст. в гр. бисопролола. Процент пациентов, достигших заданного уровня снижения ДАД, был высоким и не различался между группами. Общее количество и частота нежелательных явлений (НЯ) также достоверно не различалась между группами. Однако, соотношение цена/эффективность при данных результатах значительно отличается в пользу бисопролола.

Сравнение бисопролола (5-10 мг один раз в сутки) и каптоприла (25-50 мг два раза в сутки, суточная доза 50-100 мг) проведено у 24 пожилых ($>$ 65 лет) пациентов с АГ [9]. Отмечено достоверно снижение как САД, так и ДАД в обеих группах.

Сравнивали эффективность бисопролола и эналаприла через 4 и через 8 нед. лечения [10]. В этом исследовании приняли участие 45 больных АГ. Достигнутый уровень АД был сопоставим в обеих группах, тогда как снижение ЧСС было достоверно большим в гр. бисопролола. В гр. эналаприла отмечено большее количество ПЭ. Долгосрочную эффективность бисопролола и эналаприла изучали в другом исследовании [11]: 56 пациентов с АГ, принявших участие в этом исследовании, получали после рандомизации либо 10 мг бисопролола либо 20 мг эналаприла один раз в сутки. При необходимости дозы препаратов могли удваиваться, срок наблюдения $>$ 6 мес. Оба препарата эффективно снижали АД и по данным суточного мониторирования (СМ) АД.

В 4-недельном перекрестном исследовании [12] сравнивали антигипертензивную эффективность бисопролола

Таблица 1

Эффект бисопролола и метопролола через 24 часа после приема последней дозы (в % к эффективности через 3 ч после приема) по данным пробы с ФН

Параметр	Уровень ФН	Бисопролол n=44	Метопролол n=43	Достоверность между группами
САД	100 Ватт	86	63	0,02
ЧСС	100 Ватт	90	53	0,001

Эффективность АГТ у больных пожилого возраста

Показатель	Исследование		
	SHEP n=4736	STOP-Нypтeнsion n=1627	MRC-E n=4396
Возраст (лет)	>=60	70 – 84	65 – 74
АД до лечения	170/77	195/102	185/91
Лечение	Хлорталидон + атенолол	β-блокатор или диуретики	Атенолол или диуретики
Наблюдение (годы)	4,5	2,1	5,8
		Относительный риск осложнений	
Инсульт	0,67*	0,53*	0,75*
ИБС	0,73*	0,87*	0,81
Сердечная недостаточность	0,45*	0,49*	-
Сердечно-сосудистые осложнения	0,68*	0,60*	0,83*

Примечание: *P < 0,05 (по отношению к плацебо).

SHEP – Systolic Hypertension in the Elderly Program, STOP-Hypertension – Swedish Trial in Old Patients with Hypertension, MRC-E - Medical Research Council study.

5–10 мг/сут. и лизиноприла 10–20 мг/сут. у 29 больных мягкой и умеренной АГ согласно данным СМ АД. На фоне лечения бисопрололом отмечено большее снижение среднесуточного и среднесуточного АД. Обращает на себя внимание тот факт, что бисопролол был более эффективен для контроля ранних утренних подъемов АД.

У пожилых (> 60 лет) больных АГ бисопролол в дозе 10 мг один раз в сутки был также эффективен в отношении снижения АД, как и нифедипин ретард в дозе 20 мг дважды в сутки, однако частота ПЭ в гр. бисопролола была значительно меньше [13].

В упомянутом выше исследовании [12] выявлена также равная антигипертензивная эффективность бисопролола в дозе 5–10 мг/сут. и лацидипина в дозе 4–6 мг/сут. по влиянию на среднесуточную, среднесуточный уровень АД, а также уровень АД в ранние утренние часы (данные СМ АД). В двойном слепом, рандомизированном исследовании [14] наблюдали 54 больных АГ и обнаружили равную антигипертензивную эффективность бисопролола 10 мг/сут. и верапамила 240 мг/сут. через 6 мес. лечения.

В двойном слепом, рандомизированном исследовании [15] были обследованы 34 пациента с АГ, которые в течение 30 суток получали либо 10 мг/сут. бисопролола либо фиксированную комбинацию, состоящую из 50 мг гидрохлортиазида (Гхт) и 5 мг амилорида. Нормализация ДАД была достигнута у 15 (88,2 %) из 17 пациентов, получавших бисопролол и лишь у 4 (23,5 %) из 17 пациентов, которым была назначена данная фиксированная комбинация диуретиков; различия высоко достоверны (p<0,001).

Сравнение эффективности и безопасности бисопролола и хлорталидона проведено в двойном слепом, рандомизированном исследовании, в котором участвовал 21 больной АГ [16]. Пациенты получали либо 10 мг/сут. бисопролола либо 50 мг/сут. хлорталидона однократно в течение 4 нед. Оба препарата эффективно снижали АД, однако в гр. бисопролола отмечено меньшее количество ПЭ (13 %), чем в гр. хлорталидона (37 %). В гр. диуретика выявлены статистически значимые увеличение уровня мочевой кислоты (МК) и снижение концентрации калия; в гр. бисопролола уровни МК и калия оставались неизменными на протяжении всего периода лечения.

Частота АГ значительно увеличивается с возрастом: в России у лиц > 70 лет она превышает 80 % [1]. Кроме того, возраст является прогностически независимым фак-

тором, увеличивающим риск развития всех сердечно-сосудистых осложнений (ССО) АГ: инсульта (МИ), инфаркта (ИМ), сердечной недостаточности (СН) [1]. Это означает, что при одинаковом уровне АД риск развития этих осложнений у лиц пожилого возраста выше, чем у молодых и людей среднего возраста.

Способность АГТ снижать риск развития осложнений у больных АГ пожилого возраста доказана в крупных, многоцентровых исследованиях, и в ряде из них препаратами выбора были β-АБ (таблица 2) [1,17]. Тем не менее, частота назначения β-АБ этой возрастной категории больных в амбулаторных условиях составляет всего 8 %, лишь каждый третий среди лиц > 75 лет получают β-АБ, а среди пациентов >85 лет — лишь каждый четвертый [18]. Такая ситуация привела к тому, что был проведен специальный анализ смертности пожилых больных в зависимости от наличия β-АБ в схеме лечения имеющихся у них ССЗ. Установлено, что смертность в группе пожилых лиц, получавших β-АБ, была на 32 % ниже, чем у пациентов, которым при наличии показаний эти препараты назначены не были (различия высоко достоверны) [18].

Возможными причинами необоснованно редкого назначения β-АБ пожилым пациентам являются мнения о снижении их эффективности с возрастом и о большой частоте ПЭ.

Бисопролол одинаково эффективно снижает АД как у пожилых, так и у молодых пациентов [19]. На фоне монотерапии бисопрололом нормализация ДАД может быть достигнута у 80 % больных АГ > 60 лет [20].

Хотя антагонисты кальция (АК) являются препаратами выбора для лечения АГ у пожилых пациентов, бисопролол у данного возрастного контингента больных обладает лучшей переносимостью. У пожилых (> 60 лет) больных АГ бисопролол в дозе 10 мг/сут. однократно был также эффективен в отношении снижения АД, как и нифедипин ретард в дозе 20 мг дважды в сутки, однако частота ПЭ в гр. бисопролола была значительно меньше [13].

Следовательно, у пожилых больных АГ бисопролол обладает высокой эффективностью и хорошим профилем переносимости.

Бисопролол обладает высокой антигипертензивной эффективностью у курящих пациентов, в отличие от других β-АБ (атенолола). Это продемонстрировано в упомянутом выше, двойном слепом, рандомизированном, перекрестном исследовании VIMS [7]. В течение 4 нед. пациен-

Таблица 3

Увеличение риска развития ССЗ при наличии ЭКГ-критериев ГМЛЖ
(по данным Фремингемского исследования)

ССО	Увеличение риска
ИБС	3-5 раз
ИМ	2-5 раз
Стенокардия	1-6 раз
МИ	6-10 раз
ХСН	6-17 раз
Сердечно-сосудистые осложнения	4-8 раз

Таблица 4

Снижение индекса массы миокарда ЛЖ под влиянием терапии бисопрололом

	Исследование		
	[14]	[24]	[25]
Структура исследования	Рандомизированное, простое слепое, с параллельными группами	Открытое	Открытое
Число участников (n)	19	10	27
Доза бисопролола (мг/сут.)	10-20	5-10	5-20
Продолжительность исследования (мес.)	6	12,9±3	6
Среднее снижение АД (мм рт.ст.)	20/14	28/15	19/13
Исходный иММЛЖ, г/м ²	141	161	166
Изменение иММЛЖ, % от исходного	-11	-10	-14,5

Примечание: иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

ты в этом исследовании получали плацебо, 8 нед. — 10-20 мг/сут. бисопролола или 50-100 мг/сут. атенолола. Оценивали % пациентов, достигнувших уровня ДАД < 95 мм рт.ст. Обнаружено, что в гр. некурящих пациентов антигипертензивная эффективность обоих препаратов была примерно одинаковой. В то же время среди курильщиков процент больных, достигнувших целевого значения ДАД был достоверно больше в гр. бисопролола по сравнению с гр. атенолола [7].

В настоящее время терапию, имеющую целью только снижение уровня АД, вряд ли можно назвать адекватной. Известно, что наличие поражения органов-мишеней (ПОМ): сердце, почки, сосуды, головной мозг, значительно ухудшает прогноз заболевания [1].

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) является наиболее характерным поражением сердца при АГ. Ее наличие у пациентов с АГ ассоциируется с увеличением риска развития ССО и смертности по сравнению с больными без ГМЛЖ при одинаковом уровне АД (таблица 3) [21].

Смертность от ССЗ больных АГ с наличием ГМЛЖ в 25 раз выше (15 %), чем при ее отсутствии (0,6 %) [22].

Поэтому способность препарата вызывать обратное развитие ГМЛЖ является одним из основных критериев выбора АГТ [1]. Показано, что выживаемость больных, получавших АГП, которые не только хорошо снижали АД, но и вызывали регресс ГМЛЖ, значительно выше, чем пациентов, лечившихся медикаментами, также хорошо снижавшими АД, но не вызывавшими регресс ГМЛЖ [23].

Способность бисопролола вызывать регресс ГМЛЖ продемонстрирована в ряде исследований (таблица 4) [11,24,25].

β-АБ как класс препаратов уступают другим классам АГП по способности вызывать регресс ГМЛЖ, а ИАПФ являются одним из наиболее эффективных классов АГП по влиянию на регресс ГМЛЖ [26]. Однако, способность бисопролола вызывать обратное развитие ГМЛЖ оказалась

сравнимой с эффектами ИАПФ: на фоне лечения бисопрололом в течение 6 мес. регресс ГМЛЖ выявлен у 11 % пациентов по сравнению с 7 % в гр. эналаприла [11].

Следовательно, бисопролол не только эффективно снижает АД, но и вызывает регресс ГМЛЖ.

Одним из прямых показаний к выбору β-АБ является сочетание АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС). Необходимость применения β-АБ при ИБС подтверждается результатами многих клинических исследований. Они являются основными антиангинальными средствами. Антиангинальная эффективность β-АБ обусловлена их отрицательными инотропным и хронотропным действиями, приводящими к снижению потребности миокарда в кислороде, а за счет удлинения диастолы — к повышению продолжительности перфузии сердечной мышцы.

Антиангинальная и антиишемическая эффективность бисопролола была продемонстрирована в исследовании MIRSA (Multicenter International Randomized Study of Angina rectoris), результаты которого продемонстрировали, что бисопролол улучшает прогноз у пациентов с ИБС [27].

Наибольший интерес в эпоху медицины доказательств вызывает контролируемое, рандомизированное, двойное слепое исследование TIBBS (Total Ischaemic Burden Bisoprolol Study), в котором в 30 центрах европейских стран оценивалась эффективность бисопролола в качестве антиангинального средства у 330 больных стабильной стенокардией напряжения, положительным нагрузочным тестом и, по меньшей мере, двумя эпизодами преходящей ишемии миокарда при 48-часовом ЭКГ-мониторировании [28]. После 10-суточного периода плацебо больные в течение 4 нед. получали терапию бисопрололом в дозе 10 мг/сут. или ретардированным нифедипином в дозе 20 мг 2 раза в сутки (1-я фаза). Во второй фазе исследования пациенты получали удвоенные дозы препаратов в течение еще 4 нед. (бисопролол — 20 мг/сут., нифедипин-ретард 40 мг 2 раза в сутки).

Согласно полученным данным, на фоне терапии бисопрололом в дозе 10 мг/сут. количество эпизодов пре-

ходящей ишемии миокарда уменьшалось с $8,1 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,4$, а суммарная ее продолжительность за 48 ч мониторинга — с $99,3 \pm 10,1$ до $31,9 \pm 5,5$ мин. На фоне лечения нифедипином количество эпизодов преходящей ишемии миокарда уменьшалось с $8,3 \pm 0,5$ до $5,9 \pm 0,4$, а суммарная ее продолжительность за 48 ч мониторинга — со $101,6 \pm 9,1$ до $72,6 \pm 8,1$ мин, причем различие как по сравнению с исходным уровнем, так и между группами было статистически значимым. Удвоение доз лекарственных средств во 2-й фазе исследования принесло незначительный дополнительный результат.

В результате наблюдения за пациентами в течение года выяснилось, что частота коронарных событий: смерть, острый ИМ, количество госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии (НС), была достоверно ниже у пациентов, принимавших бисопролол, по сравнению с группой, принимавшей нифедипин — 22,1 % и 33,5 % соответственно.

В последние годы появилось много препаратов-дженериков бисопролола. Использование дженериков позво-

ляет значительно снизить затраты на лечение. В результате более низкой стоимости дженерики доступны большему числу пациентов. Одним из дженериков бисопролола является Нипертен (КРКА, Словения). Нипертен, как и оригинальный бисопролол, имеет все 3 показания — АГ, ИБС и ХСН, а также весь спектр дозировок — 2,5 мг, 5 мг и 10 мг. Соответствующие исследования подтверждают биоэквивалентность Нипертена оригинальному бисопрололу.

Таким образом, бисопролол является высокоэффективным средством выбора для лечения больных АГ и/или ИБС. При однократном приеме 5–10 мг/сут. препарат оказывает выраженные антигипертензивный и антиангинальный эффекты, повышает толерантность к ФН, уменьшает частоту внезапной смерти, острого ИМ и госпитализаций по поводу НС. Доказательная база бисопролола, основанная в т.ч. на результатах ряда рандомизированных исследований подтверждает его многонаправленное действие и высокую эффективность.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Ж Сист гиперт 2010; 3: 5-26.
2. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса, издание 4. Москва "ГЭОТАР-Медиа" 2008; 392-5.
3. Case DB, Wallace JM, Keim HJ. Behandlung der leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie mit Bisoprolol. Therapiewoche 1988; 38: 3507
4. Nakanishi T. Effect of bisoprolol hemifumarate on the diurnal variation of blood pressure in patients with essential hypertension. Current Ther Res 1992; 5: 779.
5. Naasis 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):103-13.
6. Giesecke HG. Three years experience with bisoprolol in the treatment of mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 (Suppl 5): 175.
7. Buhler FR, Berglund G, Anderson OK, et al. Double-blind of the cardioselective b-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). J Cardiovasc Pharmacol 1986;8 (Suppl.11): 122.
8. Czuriga I, Riecanaky I, Bodnar J, et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). Cardiovasc Drugs Ther 2003; 17(3): 257-63.
9. Bracchetti D, Gradnik R, Alberti A, et al. A double-blind comparison of bisoprolol and captopril for treatment of essential hypertension in the elderly. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4: 261.
10. Breed J, Ciampricotti R, Tromp G, et al. Quality of life perception during antihypertensive treatment: a comparative study of bisoprolol and enalapril. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20: 750.
11. Gosse P, Routaut R, Herreo G, Dalocchio M. Betablockers vs. angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 (Suppl 5): 145-50.
12. Zhu LM. The efficacy of once-daily bisoprolol, lacidipine and lisinopril on the 24-hour blood pressure in patients with essential hypertension. J Hypertension 1997; 15 (Suppl 4): 212.
13. Amabile G, Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: Comparative double-blind trial. Eur Heart J 1987; 8 (Suppl M): 65.
14. Gosse P, Gressin V, Clerson P, et al. Comparison of bisoprolol and verapamil in hypertension: influence on left ventricular mass and function — a pilot study. Thérapie 1999; 54: 217.
15. Honoré P. Bisoprolol versus hydrochlorothiazide plus amiloride in essential hypertension, a randomized double-blind study. Eur Heart J 1987; 8 (Suppl M): 95.
16. Bueno J, Amiguet JA, Carasusan J, et al. Bisoprolol vs. chlorthalidone: A randomized, double-blind comparative study in arterial hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 (Suppl 5): 189.
17. Cruickshank JM Are we misunderstanding beta-blockers? Int. J. Cardiol. 2007; 120: 10-27.
18. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е.Чазовой. Москва Медиа-Медика 2005; 490-508, 616-34.
19. Höfler D, Morgenstern HO. Age dependence of therapy result and risk in the treatment of arterial hypertension? J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 (Suppl 5): 184-8.
20. Prager G, Wäagner G. Langzeitbehandlung der essentiellen Hypertonie mit Bisoprolol: Eine multizentrische Monotherapiestudie unter Berücksichtigung des Belastungshochdrucks. Merck KGaA, Darmstadt, 1985.
21. Hanson L. Left ventricular hypertrophy. High Blood Pressure 1993; 2(Suppl.1): 2-4.
22. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. Hypertens 1991; 9(Suppl. 2): S3-9.
23. Verdecchia P, Shillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. Circulation 1998; 97: 48-54.
24. Motz W, Vögt M, Scheler S, et al. Verbesserung der Koronarreserve nach Hypertrophieregression durch blutdrucksenkende Therapie mit einem b-Rezeptorenblocker. Dtsch Med Wschr 1993; 15: 535-540.
25. De Teresa E. Effects of Bisoprolol on Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 6: 837.
26. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. JAMA 1996; 275: 1507-13.
27. De Muinck E, Buchner-Moell D, van de Ven LL, Lie KI. Comparative study on the antianginal efficacy and safety of bisoprolol and atenolol a multicenter international randomized study in angina pectoris (MIRSA). J Cardiovasc Pharm 1992; 19: 870-5.
28. Palmer AJ, Neeser K, Paschen B, Cleland JGF Economic implications of the total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS) follow-up. J Med Economics 1998; 1: 263-280.

Поступила 17/10-2011