

ОПТИМАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н.А. Шостак, Н.А. Демидова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Надежда Александровна Шостак shostakkaf@yandex.ru

Цель работы – рассмотреть современные данные по применению бета-адреноблокаторов (ББ) при хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материалы и методы. В статье рассматриваются благоприятные эффекты назначения ББ при ХСН. Продemonстрировано, что основой клинической эффективности терапии ББ при ХСН является снижение частоты сердечных сокращений. Рассмотрен вопрос о необходимости достижения целевых доз ББ при лечении больных ХСН. Показано, что назначение ББ пациентам с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка способствует увеличению насосной функции сердца, уменьшению количества госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, снижению риска общей и внезапной летальности. Продemonстрированы существенные преимущества β 1-селективных ББ перед неселективными в отношении их влияния на гемодинамику, метаболические процессы, реологические параметры крови и бронхи. Рассмотрена тактика назначения ББ при ХСН.

Результаты. На основании данных современных исследований показана высокая эффективность и безопасность назначения β 1-селективных ББ больным ХСН.

Заключение. Правильный выбор ББ у больных ХСН и достижение в процессе лечения снижения частоты сердечных сокращений может существенно повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, бета-адреноблокаторы, селективность, β -адренергические рецепторы, бисопролол, систолическая дисфункция левого желудочка, фракция выброса левого желудочка, симпатико-адреналовая система, частота сердечных сокращений, ишемическая болезнь сердца

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-60-66

OPTIMAL USE OF BETA-BLOCKERS IN CASE OF CHRONIC HEART FAILURE

N.A. Shostak, N.A. Demidova

Department of faculty therapy named after academician A.I. Nesterov, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Objective – review current data on the use of beta-blockers (BB) in chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. This article discusses beneficial effects of BB administration in CHF patients. It has been demonstrated that decrease in heart rate underlies clinical efficacy of BB therapy in patients with chronic heart failure. We reviewed the question of the necessity to achieve target doses of BB in the treatment of CHF patients. It has been shown that administration of BB in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction increase pumping function of heart, and thus reduce the number of hospitalizations for decompensated heart failure, reducing the risk of total and sudden mortality. We demonstrated substantial advantages of β 1-selective BB over nonselective ones with respect to their impact on hemodynamics, metabolic processes, rheological parameters of blood and bronchi. We also considered therapeutic tactics in case of BB administration in CHF patients.

Results. Based on the data of the current studies we proved high efficiency and safety of β 1-selective BBs in CHF patients.

Conclusion. Correct choice of BB in patients with CHF and decrease in heart rate during the treatment can significantly increase an effectiveness of the treatment.

Keywords: chronic heart failure, beta-blockers, selectivity, beta-adrenergic receptors, bisoprolol, left ventricular systolic dysfunction, left ventricular ejection fraction, sympathetic-adrenal system, heart rate, coronary heart disease

Введение

Несмотря на значительные достижения в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение

последних 3 десятилетий, распространенность ХСН неуклонно возрастает. Это связано с высокой выживаемостью больных ишемической болезнью сердца

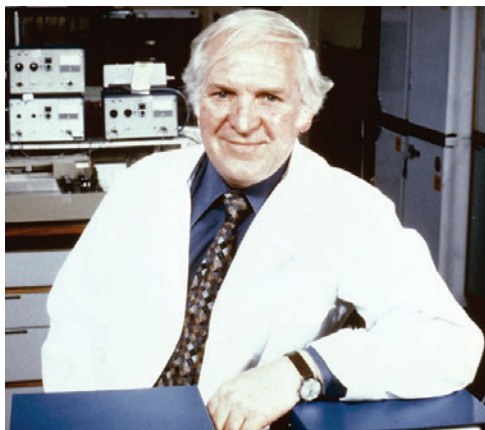


Рис. 1. Джеймс Уайт Блэк [5]

(ИБС), пациентов с врожденными пороками сердца, заболеваниями клапанов сердца и увеличением продолжительности жизни [1]. Согласно данным крупного эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН диагноз ХСН установлен у 7,28 % всех граждан Российской Федерации, т. е. у 9,5 млн человек. При этом ХСН наиболее тяжелой степени, т. е. III–IV функционального класса (ФК), страдает 2,1 % населения (2,7 млн человек) [2], что делает чрезвычайно актуальной проблему оптимальной фармакотерапевтической коррекции данного состояния, при этом основной целью лечения является уменьшение летальности и повышение выживаемости пациентов.

ХСН, являющаяся потенциально смертельным состоянием, делится на 2 патофизиологически разных, но примерно равных по объему подкласса: 1-й включает больных с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ) и 2-й – пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Основной причиной систолической ХСН является ИБС, которая часто сочетается с артериальной гипертензией и сахарным диабетом [3].

К основным классам лекарственных препаратов, применяющихся при ХСН у всех больных, относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (при непереносимости иАПФ), бета-адреноблокаторы (ББ), ингибитор I_f-рецепторов ивабрадин (при непереносимости ББ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов [3]. ББ применяются в кардиологии уже около 50 лет. Первым показанием к назначению ББ стала ИБС. Впоследствии их стали использовать как антигипертензивные препараты [4]. Затем, с конца 1990-х годов, выяснили, что ББ (правда, лишь некоторые представители этой группы) способны значительно улучшать прогноз жизни больных ХСН. В 1988 г. за создание и разработку препаратов, которые получили в дальнейшем название бета-блокаторов, шотландский фармаколог Джеймс Уайт Блэк (1924–2010) и его коллеги были удостоены Нобелевской премии (рис. 1) [5].

Обоснование назначения бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности

Известно, что в развитии ХСН важная роль принадлежит гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатико-адреналовой систем. Стимуляция адренорецепторов вместе с хронической активацией РААС вызывает тахикардию и периферическую вазоконстрикцию, ведет к прогрессирующему ремоделированию миокарда (гипертрофии кардиомиоцитов, интерстициальному фиброзу), способствует апоптозу, активирует иммуновоспалительные процессы и экспрессию цитокинов [6, 7]. Способность блокировать влияние медиаторов на β1-адренорецепторы миокарда и ослабление влияния катехоламинов на мембранную аденилатциклазу определяют основные кардиотерапевтические эффекты ББ (рис. 2) [8, 9].

При ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ плазменные концентрации катехоламинов не увеличены, но даже в отсутствие поражения коронарных артерий у этой группы пациентов не происходит увеличения ФВ в ответ на нагрузку или β-адренергическую стимуляцию [10], что связано, вероятно, с β-адренергической десенситизацией [11].

По сравнению с другими стандартными лекарственными препаратами, применяемыми при ХСН, такими как иАПФ и антагонисты альдостерона, ББ часто приводят к более существенному увеличению ФВ. Чрезвычайно важен при лечении пациентов с ХСН антиишемический эффект ББ, который объясняется снижением потребности миокарда в кислороде вследствие уменьшения частоты и силы сердечных сокращений. В исследованиях показано, что замедление сердечного ритма является основой клинической эффективности терапии ББ при ХСН. Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 5 уд/мин приводит к снижению риска смерти больных ХСН на 18 % [12]. Преимущественно за счет антиишемического и антиаритмического эффектов ББ при ХСН снижают риск внезапной сердечной смерти [13].

Бета-адреноблокаторы, применяемые при хронической сердечной недостаточности

В настоящее время известно более 30 наименований ББ [14]. Из-за внутригрупповых различий ББ по их характеристикам (селективность, гидро-/липофильность, наличие/отсутствие внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности) возникают различия и в клинической эффективности их использования при ХСН. β1-селективные ББ имеют существенные преимущества перед неселективными в отношении их влияния на гемодинамику, метаболические процессы, реологические параметры крови и бронхи. Отсутствие у селективных ББ блокирующего влияния на β2-адренорецепторы позволяет избежать нежелательного

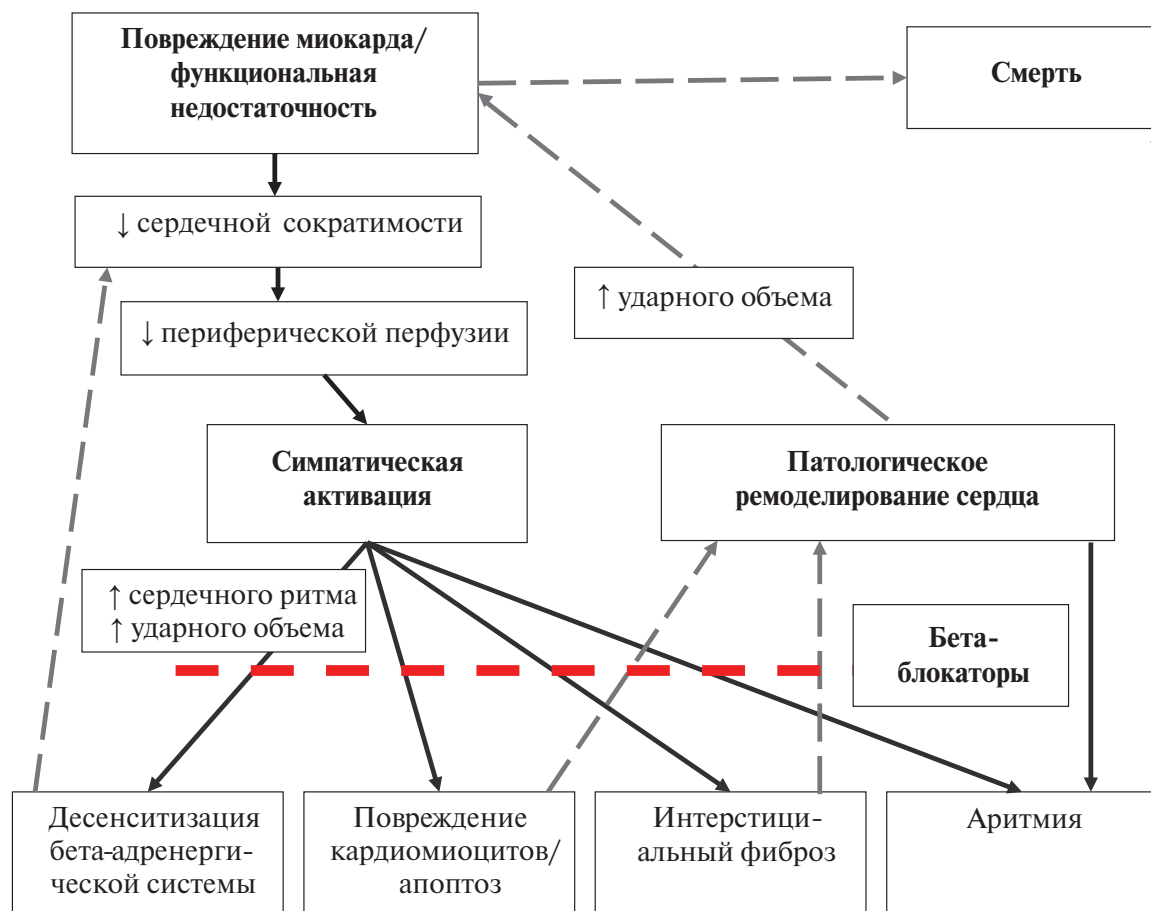


Рис. 2. Механизм действия бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности (адаптировано по [9])

действия на функцию легких, периферическое кровообращение, липидный и углеводный спектры крови, агрегационную активность тромбоцитов, подвижность и эластичность эритроцитов [15].

Вопросы лечения ХСН ББ изучали в большом числе крупных рандомизированных проспективных клинических исследований, показавших высокую эффективность селективных ББ у больных ХСН с синусовым ритмом [16]. Лечение больных ХСН ББ приводит к урежению ЧСС на 9–14 уд/мин, увеличению ФВ ЛЖ в среднем на 5–9 %, уменьшению количества госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности на 46 %, снижению риска общей смертности и внезапной смерти на 34 и 43 % соответственно [17]. Основная часть исследований по применению ББ была посвящена лечению ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Согласно международным и российским рекомендациям назначение ББ при ХСН относится к IA классу рекомендаций [3, 18].

Несмотря на полученные во многих крупных исследованиях очевидные доказательства того, что ББ увеличивают продолжительность жизни больных с систолической ХСН, их по-прежнему недостаточно широко используют в реальной клинической практике

[19]. Причиной низкой частоты назначения ББ чаще всего является опасение врачей ухудшить течение сопутствующих заболеваний (хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета), а также боязнь вызвать уменьшение сократительной способности миокарда [20].

Уменьшение сократимости миокарда и увеличение периферического сосудистого сопротивления, которые существенно снижают сердечный выброс, возможны при применении ББ I поколения (пропранолол). Препараты II поколения, обладающие β_1 -селективностью, можно назначать в низких стартовых дозах даже пациентам с умеренной и тяжелой ХСН. β_1 -селективные препараты не вызывают увеличения периферического сосудистого тонуса, так как мало влияют на периферические β_2 -адренорецепторы. Сократимость сердца и перфузия внутренних органов при назначении ББ II поколения снижаются в меньшей степени, чем при применении препаратов I поколения [21]. Эффективным способом минимизации нежелательных эффектов ББ является постепенное увеличение дозы до достижения целевой. В исследованиях отработаны схемы титрации для различных препаратов [3].

Современные рекомендации основаны на результатах исследований, в которых доказано снижение смертности пациентов со II–IV ФК ХСН для 3 ББ: метопролола сукцината (MERPHIT-НФ, СОМЕТ), карведилола (COPERNICUS, СОМЕТ), бисопролола (GIBIS, GIBIS II, GIBIS III). В последний пересмотр Европейских рекомендаций также был внесен небиволол [18].

Место бисопролола в лечении больных хронической сердечной недостаточностью

В лечении пациентов со сниженной ФВ ЛЖ особое место занимает высокоселективный ББ II поколения бисопролол, который не имеет внутренней симпатомиметической активности и не обладает мембраностабилизирующим эффектом. Селективность бисопролола фумарата к β_1 -адренорецепторам более чем втрое превосходит таковую у метопролола сукцината. Биодоступность бисопролола фумарата составляет около 90 %, у пожилых пациентов она увеличивается. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Малая связь с белками плазмы (30–35 %) обеспечивает безопасность при совместном применении с большинством лекарственных препаратов. Положительным свойством бисопролола фумарата является уникальная возможность растворяться как в жирах, так и в воде (амфифильность). Бисопролола фумарат на 50 % подвергается биотрансформации в печени, остальная часть выводится почками в неизмененном виде. С учетом частого наличия у больных ХСН нарушения функции печени и почек, применение бисопролола фумарата у данной категории пациентов является оправданным. К достоинствам препарата относится длительный период полувыведения ($T_{1/2}$ 10–12 ч) [22], что делает достаточным его однократный прием в день и обеспечивает удобство применения. Высокая селективность бисопролола фумарата определяет сравнительно редкое развитие побочных эффектов и хорошую переносимость препарата даже больными с относительными противопоказаниями к его назначению. В исследованиях показано, что бисопролола фумарат не ухудшает функцию почек и внутрипочечную гемодинамику, не влияет на углеводный обмен и не повышает содержание холестерина и липопротеидов в плазме крови [23, 24], практически не влияет на потенцию у мужчин [25]. Вышеперечисленные свойства бисопролола фумарата обеспечивают высокую приверженность к лечению при длительном применении препарата, а также возможность его назначения пожилым людям. Включение в состав длительной комплексной терапии пожилых больных ХСН бисопролола фумарата не оказывает кардиодепрессивного действия, положительно влияет на показатели геометрии ЛЖ [26]. За счет избирательной блокады β_1 -адренорецепторов бисопролола фумарат в терапевтических дозах практически не оказывает влияния

на гладкую мускулатуру бронхов [27]. ХОБЛ, осложняющий течение ХСН, не является абсолютным противопоказанием к назначению ББ. Назначать ББ можно и нужно начиная с малых доз и медленно титруя. Препаратами выбора при ХОБЛ являются бисопролола фумарат или небиволол [28, 29]. В исследовании Y. Kubota и соавт. показано, что у пациентов с ХСН и ХОБЛ бисопролола фумарат в сравнении с карведилолом обладал большей способностью подавлять ЧСС. Лечение бисопролола фумаратом способствовало значительно меньшему риску повторных госпитализаций из-за декомпенсации ХСН и/или обострения ХОБЛ [30]. В исследовании, включавшем более 11558 больных ХСН и сопутствующей ХОБЛ, продемонстрировано дозозависимое увеличение выживаемости пациентов, которым был назначен бисопролола фумарат, в сравнении с больными, принимающими метопролол и карведилол [28].

Лечение бисопролола фумаратом, как и любым другим ББ, при ХСН должно начинаться осторожно, с 1/8 терапевтической дозы. Дозировку увеличивают не чаще 1 раза в 2 нед до достижения оптимальной, указанной как терапевтическая. Для бисопролола фумарата: 1,25 мг – 2 нед, затем 2,5 мг до 4-й недели, 3,75 мг до 6-й недели, 5 мг до 8-й недели, 7,5 мг до 10-й недели и затем, наконец, 10 мг к 12-й неделе лечения. При появлении побочных реакций и снижении систолического артериального давления (АД) ниже 85 мм рт. ст. увеличение дозы возможно только через 4 нед. Терапевтическая доза бисопролола фумарата составляет 10 мг/сут [3].

В обычных случаях ББ должны применяться только вместе с иАПФ, однако в случае выраженной тахикардии при невысоком АД, когда одновременное назначение иАПФ и ББ затруднено, можно начать терапию с β_1 -селективного ББ бисопролола фумарата с последующим присоединением иАПФ [3]. Такое заключение позволили дать результаты исследования SIBIS III, целью которого было сравнение влияния начальной монотерапии бисопролола фумаратом или эналаприлом в течение 6 мес с последующим сочетанным применением обоих препаратов в течение еще 18 мес на смертность и частоту госпитализаций больных ХСН II или III ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) и снижение ФВ ЛЖ на 35 % и менее. Анализ результатов исследования показал, что начальная (в течение 6 мес) монотерапия бисопролола фумаратом по сравнению с начальной монотерапией эналаприлом в течение 1 года наблюдения приводила к статистически значимому снижению риска внезапной смерти (на 46 %; $p < 0,05$), при применении бисопролола фумарата отмечалась также тенденция к снижению общей смертности [31].

При назначении бисопролола фумарата больным с III–IV ФК ХСН и ФВ ЛЖ менее 40 % отмечали

увеличение ФВ ЛЖ, снижение количества летальных исходов, уменьшение числа госпитализаций на 1 человека по сравнению с группой принимавших только стандартную терапию, что сокращало расходы из бюджета здравоохранения на лечение ХСН [32].

В исследовании M. Neri и соавт. показано, что при легкой и умеренной ХСН применение бисопролола fumarata (средняя доза, получаемая пациентами, составила 3,3 мг/сут) в течение в среднем 188 дней приводит к снижению ЧСС, увеличению ФВ ЛЖ на $11,7 \pm 8,6$ %, уменьшению конечно-диастолического объема на $37,5 \pm 48,7$ мл, уменьшению конечно-систолического объема ЛЖ на $41,9 \pm 43,0$ мл, что было сопоставимо с группой пациентов, получающих карведилол. Общий уровень сердечно-сосудистой смертности или госпитализаций вследствие обострения ХСН составил 92,4 и 94,7 % для групп пациентов, получающих бисопролола fumarat и карведилол соответственно [33].

Значение достижения целевых доз бета-адреноблокаторов при лечении больных хронической сердечной недостаточностью

Благоприятное влияние ББ при ХСН представляется бесспорным, однако по-прежнему предметом дискуссий остается вопрос: что важнее – целевая ЧСС или целевая доза ББ. Современные руководства рекомендуют титрование ББ до целевых доз [18, 34]. Однако многие данные указывают на то, что именно степень контроля над ЧСС является более важным параметром при лечении ББ, чем сама доза. В исследовании, включавшем более 19 000 больных, принимавших различные ББ, снижение смертности было связано именно с величиной уменьшения ЧСС, но не с увеличением дозы ББ [35]. Связь между клиническими эффектами и ЧСС оценивали в исследовании SIBIS-II, в котором показано, что снижение ЧСС при приеме бисопролола было пропорционально связано с повышением выживаемости больных ХСН [36]. При сравнении эффективности высоких (192 мг/сут) и низких (76 мг/сут) доз метопролола fumarata XR/SL в исследовании MERIT-HF выявлено одинаковое урежение ЧСС и равнозначное снижение риска смерти больных ХСН (на 44 % в группе низких и на 45 % в группе высоких доз) [37], что связывают со значительной индивидуальной чувствительностью пациентов к ББ. В последние годы обнаружен полиморфизм генов β -адренергических рецепторов. Определенные гены, их кодирующие, могут влиять на активность рецепторов и, соответственно, на ответ пациента на терапию ББ, что требует применения различных доз препарата в зависимости от разного гено-

типа [38, 39]. Как бы то ни было, при подборе доз ББ необходимо стремиться достигать рекомендованных дозировок, установленных на основании клинических исследований. Показано, что чем больше дозы исследуемых препаратов приближены к рекомендованным, тем более выраженным является снижение смертности и частоты госпитализаций. Согласно данным исследования SIBIS III при использовании дозы бисопролола fumarata, которая составляла не менее 50 % от рекомендуемой, риск смерти был на 66 % ниже по сравнению с применением более низких доз [31]. У пациентов, принимавших ББ, риск повторной госпитализации в группе, получавшей 25 % от терапевтической дозировки, составил 26 % (отношение шансов (ОШ) 1,05; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,94–1,17), в группе больных, получавших дозировку 50 % от терапевтической, – 23 % (ОШ 0,902; 95 % ДИ 0,75–1,07), в группе получавших 100 % дозировку – 6,25 % (ОШ 0,19; 95 % ДИ 0,07–0,56) [40]. Необходимо отметить, что в реальной клинической практике при лечении пациентов с ХСН далеко не всегда удается достичь целевых доз по разным причинам. Так, по результатам исследования SIBIS-ELD, целью которого было сравнение переносимости бисопролола fumarata и карведилола во время титрации до целевых доз, рекомендованных Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology's, ESC) пациентам с ХСН в возрасте 65 лет и старше, только 24 % больных, принимающих бисопролола fumarat, и 25 % принимающих карведилол смогли достичь целевой дозы без необходимости задержки увеличения или уменьшения дозы. Значимых различий в переносимости и клинической эффективности этих ББ не было [41]. По данным регистра IMPROVE-HF, включающего 7605 больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, только 20,5 % пациентов лечились целевыми дозами ББ, а через 24 мес – только 30,3 % больных [42].

Заключение

ББ занимают ведущие позиции в лечении ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [43]. Длительное применение ББ улучшает клиническое состояние больных, положительно влияет на величину сердечного выброса, симптомы ХСН, значительно снижает риск смерти и госпитализации. Применение ББ показано при любой тяжести ХСН. По данным многочисленных исследований продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность ББ при ХСН. Правильный выбор ББ у больных ХСН и достижение в процессе лечения снижения ЧСС может существенно повысить эффективность лечения.

1. Ushigome R., Sakata Y., Nochioka K. et al. Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan – report from the CHART Studies. *Circ J* 2015;79(11):2396–407.
2. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. В кн.: Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 7–76. Fomin I.V. Epidemiology of the chronic cardiac failure in the European part of the Russia Federation. In book: *Chronic cardiac failure*. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. Pp. 7–76. (In Russ.).
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКХ и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность* 2013;14(7(81)):379–472. [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artyunov G.P. et al. National recommendations of the All-Russian Scientific Cardiologists' Society and of the Society of Cardiac Failure Experts for the diagnostics and treatment of the CCF (fourth revision). *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost' = Cardiac Failure Journal* 2013;14(7(81)):379–472. (In Russ.).]
4. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group. *J Hypertens* 1985;3(4):379–92.
5. https://ru.wikipedia.org/wiki/Блэк,_Джеймс.
6. Patten R.D., Udelson J.E., Konstam M.A. Ventricular remodeling and its prevention in the treatment of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1998;13(3):162–7.
7. Mann D.L., Young J.B. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994;105(3):897–904.
8. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A. et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013;1(1):21–8.
9. Lee H.Y., Baek S.H. Optimal Use of Beta-Blockers for Congestive Heart Failure. *Circ J* 2016;80(3):565–71.
10. Phan T.T., Shivu G.N., Abozquia K. et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3(1):29–34.
11. Borlaau B.A., Melenovsky V., Russell S.D. et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006;114(20):2138–47.
12. McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A. et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150(11):784–94.
13. Lane R.E., Cowie M.R., Chow A.W. Prediction and prevention of sudden cardiac death in heart failure. *Heart* 2005;91(5):674–80.
14. Шилов А.М., Мельник М.В., Авшалумов А.Ш. Бета-адреноблокаторы III поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Лечащий врач* 2010;(2):2–7. [Shilov A.M., Melnik M.B., Avshalumov A.S. Beta-adrenal blockers of the III generation in the treatment of cardiovascular diseases. *Lechashchiy vrach = Assistant Physician* 2010;(2):2–7. (In Russ.).]
15. Шилов А.М., Осия А.О., Свиридова А.Ю., Тарасенко О.Ф. Место кардиоселективных β-адреноблокаторов в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ* 2009;17(4):219–23. [Shilov A.M., Osiya A.O., Sviridova A.Y., Tarasenko O.F. The place of cardioselective β-adrenal blockers in the practice of the treatment of cardiovascular diseases. *RMZ = RMM* 2009;17(4):219–23. (In Russ.).]
16. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A. et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013;1(1):21–8.
17. Шалаев С.В., Кремнева Л.В., Абатурова О.В. Пульсурежающая терапия хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015;11(1):79–84. [Shalaev S.V., Kremneva L.V., Abaturova O.V. Pulse reducing therapy of the chronic cardiac failure. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015;11(1):79–84. (In Russ.).]
18. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8):803–69.
19. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875–85.
20. Cruickshank J.M. Beta-blockers continue to surprise us. *Eur Heart J* 2000;21(5):354–64.
21. Morita S., Kormos R.L., Astbury J.C. et al. Standardized ejection fraction as a parameter of overall ventricular pump function. *Jpn Circ J* 2000;64(7):510–5.
22. Инструкция по применению препарата. Доступно по ссылке: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1806.htm. [Substance application instruction. Available at: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1806.htm. (In Russ.).]
23. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25(15):1341–62.
24. Janka H.U., Zieqler A.G., Disselhoff G., Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 Suppl 11:S96–9.
25. Prisant L.M., Weir M.R., Frishman W.H. et al. Self Reported Sexual Dysfunction in Men and Women Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Amlodipine, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999;1(1):22–6.
26. Логачева И.В., Павленко Е.П., Зотов И.Л. Сравнительная оценка длительного применения бета-адреноблокаторов у пожилых больных тяжелой сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность* 2004;5(6):292–4. [Logacheva I.V., Pavlenko E.P., Zotov I.L. Comparative evaluation of the long term application of beta-adrenal blockers at elderly patients with severe cardiac failure. *Serdechnaya nedostatochnost' = Cardiac Failure* 2004;5(6):292–4. (In Russ.).]
27. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2005. 27. [Metelitsa V.I. Reference book for clinical pharmacology of cardio-vascular diseases. 3rd edn., revised and enlarged. Moscow: MIA, 2005. (In Russ.).]
28. Su Y.Y., Chang Y.S., Hu Y.W. et al. Carvedilol, Bisoprolol, and Metoprolol Use in Patients With Coexistent Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(5):e2427.
29. Dal Negro R.W., Tognella S., Pomari C. Once-daily nebulolol 5 mg does not reduce airway patency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: a placebo-controlled crossover study. *Clin Drug Invest* 2002;22(6):361–7.
30. Kubota Y., Asai K., Furuse E. et al. Impact of β-blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:515–23.
31. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. et al. 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):2426–35.

32. Упницкий А.А., Ерофеева С.Б., Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономический анализ длительного лечения селективным бета-адреноблокатором бисопрололом пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность 2001;2(2)82–3. [Upnitsky A.A., Erofeeva S.B., Belousov Y.B. Pharmacoeconomic analysis of the long term treatment with the selective beta-adrenal blocker of patients with chronic cardiac failure. Serdechnaya nedostatochnost' = Cardiac Failure 2001;2(2)82–3. (In Russ.)].
33. Hori M., Nagai R., Izumi T., Matsuzaki M. Efficacy and safety of bisoprolol fumarate compared with carvedilol in Japanese patients with chronic heart failure: results of the randomized, controlled, double-blind, Multistep Administration of bisoprolol IN Chronic Heart Failure II (MAIN-CHF II) study. Heart Vessels 2014;29(2): 238–47.
34. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62(16):e147–239.
35. McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A. et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Ann Intern Med 2009;150(11):784–94.
36. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353(9146):9–13.
37. Gullestad L., Wikstrand J., Deedwania P. et al. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). J Am Coll Cardiol 2005;45(2):252–9.
38. Oni-Orisan A., Lanfear D.E. Pharmacogenomics in heart failure: where are we now and how can we reach clinical application? Cardiol Rev 2014;22(5):193–8.
39. Lee H.Y., Chung W.J., Jeon H.K. et al. Impact of the β -1 adrenergic receptor polymorphism on tolerability and efficacy of bisoprolol therapy in Korean heart failure patients: association between β adrenergic receptor polymorphism and bisoprolol therapy in heart failure (ABBA) study. Korean J Intern Med 2016;31(2):277–87.
40. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Соколова А.В. Влияние величины дозы основных препаратов на риск повторной госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Терапевтический архив 2016;88(1):29–34. [Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Sokolova A.V. Influence of the dosage amount of main substances on the risk of the reiterate hospitalization of patients with chronic cardiac failure. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2016;88(1):29–34. (In Russ.)].
41. Cleland J.G., Coletta A.P., Torabi A., Clark A.L. Clinical trials update from the European Society of Cardiology heart failure meeting 2009: CHANCE, B-Convinced, CHAT, CIBIS-ELD, and Signal-HF. Eur J Heart Fail 2009;11(8):802–5.
42. Gheorghiadu M., Albert N.M., Curtis A.B. et al. Medication dosing in outpatients with heart failure after implementation of a practice-based performance improvement intervention: findings from IMPROVE HF. Congest Heart Fail 2012;18(1):9–17.
43. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A. et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. JACC Heart Fail 2013;1(1):21–8.