

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
РЕСПУБЛИКАНСКОЕ ГОЛОВНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ РЕВМАТОЛОГИИ

РИЗАМУХАМЕДОВА М.З., ШИРАНОВ И.А., АБДУВАЛИЕВ А.А.

**ПРИМЕНЕНИЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРА
БИСОПРОЛОЛА (КОРБИС - БИСОПРОЛОЛА
ФУМАРАТ) В КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ
(МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ)**

Ташкент 2011

На сегодня накоплен большой опыт применения β -адреноблокаторов в клинической практике. Опираясь на результаты проведенных исследований, Нобелевский комитет в 1988 г. охарактеризовал создание β -адреноблокаторов как «величайший прорыв в борьбе с болезнями сердца после открытия дигиталиса 200 лет назад». Применение блокаторов β -адренорецепторов подтвердило теоретические предпосылки их создателей о необходимости торможения стимулирующего действия катехоламинов на сердце и сосуды для лечения стенокардии напряжения, нарушений сердечного ритма, артериальной гипертензии (АГ). Препараты этого класса относятся к жизненно важным лекарственным средствам. J.W. Black - научный руководитель исследований по созданию β -адреноблокаторов - в 1988 г. был удостоен Нобелевской премии за работу в этой области. Клиническое изучение β -адреноблокаторов доказало их эффективность в снижении заболеваемости и смертности у больных АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), а также безопасность и эффективность в лечении нарушений ритма сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

β -адреноблокаторы являются конкурентными антагонистами катехоламинов, то есть норадреналина (основного медиатора симпатической нервной системы) и адреналина (основного гормона мозгового слоя надпочечников) в отношении β -адренергических рецепторов. β -адреноблокаторы не однородны по своим фармакологическим эффектам, однако их всех объединяет наличие конкурентного антагонизма в отношении β_1 -адренорецепторов. Отличаются друг от друга способностью одновременно блокировать β_2 -адренорецепторы (неселективные β -адреноблокаторы) и наличием или отсутствием собственной (внутренней) симпатомиметической активности, то есть способности наряду с блокадой стимулировать β -адренорецепторы. Некоторые из новых β -адреноблокаторов обладают конкурентным антагонизмом в отношении β -адренорецепторов.

Неселективные β -адреноблокаторы в равной степени воздействуют на оба типа β -адренорецепторов.

Селективная блокада β -адренорецепторов является относительным и дозозависимым свойством, то есть по мере увеличения дозы селективных β -адреноблокаторов соотношение заблокированных β_1 и β_2 -адренорецепторов сокращается.

К неселективным β -адреноблокаторам относятся пропранолол, надолол, соталол, карведилол, окспренолол, тимолол, лабеталол и др. Подгруппа β_1 -селективных β -адреноблокаторов включает атенолол, метопролол, небиволол, бисопролол, талинолол, эсмолол и др. β -адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью не оказывают существенного влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС) в состоянии покоя (это свойство расценивалось как достоинство данной подгруппы β -адреноблокаторов). Однако опыт показал, что препараты с собственной симпатомиметической активностью (пиндолол, окспренолол, талинолол) не снижают риска сердечно-сосудистой смерти. Вероятно, именно отрицательный хронотропный эффект β -адреноблокаторов улучшает прогноз больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Некоторые β -адреноблокаторы (лабеталол, пиндолол, целипролол, карведилол и др.) обладают вазодилатирующими свойствами.

Второстепенные фармакологические эффекты β -адреноблокаторов:

- торможение секреции ренина юкстагломерулярным аппаратом почек;
- торможение образования ангиотензина II в сосудистой стенке;
- перестройка барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса на другой уровень системного артериального давления (АД);
- стимуляция образования простаглицлина эндотелием сосудистой стенки;
- усиление секреции предсердного натрийуретического фактора в ответ на физическую нагрузку.

Вероятно, некоторые из этих процессов и формируют антигипертензивное действие β -адреноблокаторов. Кроме того, следует отметить такие эффекты, как усиление моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), расслабление сфинктера мочевого пузыря, уменьшение секреции слезных желез и др. Фармакокинетические различия β -адреноблокаторов в значительной мере определяются их растворимостью в жирах и воде. Жирорастворимые (липофильные) β -адреноблокаторы (метопролол, окспренолол, карведилол, тимолол и другие) быстро и практически полностью всасываются в ЖКТ, метаболизируются в печени и хорошо проникают через биологические мембраны и гематоэнцефалический барьер. Эти механизмы требуют уменьшения доз или кратности приема липофильных β -адреноблокаторов у больных со сниженным печеночным кровотоком (больных ХСН, циррозом печени у пожилых лиц). Также следует учитывать, что лекарственные препараты, которые уменьшают (циметидин, хлорпромазин) или увеличивают (барбитураты, рифампицин), активность микросомальных ферментов печени, соответственно замедляют или ускоряют элиминацию липофильных β -адреноблокаторов. Известно, что повышение тонуса блуждающего нерва под влиянием липофильных β -адреноблокаторов, проникающих через гематоэнцефалический барьер, играет основную роль в формировании их антифибрилляторного эффекта. Напротив, именно проникновением липофильных β -адреноблокаторов через гематоэнцефалический барьер объясняют повышенную частоту побочных явлений со стороны центральной нервной системы (общая слабость, сонливость, бессонница, галлюцинации, депрессия). Липофильные β -адреноблокаторы обычно имеют короткий период полувыведения и должны назначаться 2-3 раза в сутки. В последние годы созданы пролонгированные формы липофильных β -адреноблокаторов, назначаемые один раз в сутки.

Водорастворимые (гидрофильные) β -адреноблокаторы (атенолол, соталол, надолол), в отличие от липофильных, имеют более

продолжительный период полувыведения, хуже проникают через гематоэнцефалический барьер и биологические мембраны, частично и неравномерно всасываются в ЖКТ, мало метаболизируются в печени и выводятся в основном почками (поэтому при почечной недостаточности необходима коррекция их дозы).

Некоторые β -адреноблокаторы растворяются как в жирах, так и в воде (бисопролол, ацебутолол, пиндолол и др.). Жиро- и водорастворимые β -адреноблокаторы имеют два пути элиминации - печеночный метаболизм и почечную экскрецию. Сбалансированный клиренс этих β -адреноблокаторов объясняет низкую вероятность их взаимодействия с другими лекарственными препаратами и безопасность применения у больных с умеренной печеночной или почечной недостаточностью.

β -адреноблокаторы успешно применяются для лечения АГ, всех форм ИБС (стабильной и нестабильной стенокардии, ИМ), различных нарушений сердечного ритма, гипертрофической кардиомиопатии, ХСН, а также используются для вторичной профилактики после перенесенного ИМ и хирургической реваскуляризации миокарда.

Противопоказаниями к применению β -адреноблокаторов являются атриовентрикулярная блокада II-III ст. (в том случае, если не имплантирован искусственный водитель ритма), острая сердечная недостаточность, брадикардия с ЧСС < 50 уд/мин., артериальная гипотензия (систолическое АД < 100 мм рт. ст.), бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), синдром слабости синусового узла.

В настоящее время доказано, что в основе антиишемического действия β -адреноблокаторов лежит их способность снижать потребление кислорода миокардом за счет уменьшения ЧСС, сократительной способности миокарда и системного АД. В то же время увеличение продолжительности перфузии миокарда в диастолу в результате снижения ЧСС способствует улучшению доставки кислорода к миокарду. При терапии ИБС позитивными являются

такие эффекты β -адреноблокаторов, как антиаритмическая, в том числе и антифибрилляторная активность, а также антиагрегантное действие.

Теоретическая польза применения β -адреноблокаторов при ИБС подтверждена результатами крупных клинических исследований, доказавших как высокую антиангинальную эффективность, так и положительное влияние этого класса лекарственных препаратов на прогноз больных. Так, у больных, перенесших ИМ, снижение риска внезапной смерти на фоне терапии β -адреноблокаторами в среднем составляет 25%.

Современное лечение β -адреноблокаторами претерпевает определенную эволюцию. Со времени их внедрения в клиническую практику в 1960-х гг. синтезировано большое количество соединений этого класса с высокой избирательной активностью к β -адренергическим рецепторам, что позволяет успешно использовать их в качестве гипотензивных и антиангинальных средств. Новым шагом на пути оптимизации антиишемической и гипотензивной терапии является использование β -адреноблокаторов пролонгированного действия, которые позволяют поддерживать стабильную концентрацию препарата в крови в состоянии покоя и при физической нагрузке в течение 24 часов после однократного приема.

Вышеперечисленным требованиям отвечает новый пролонгированный кардиоселективный β -адреноблокатор бисопролол (препарат Корбис, фармацевтическая компания «Эфроз», Пакистан), для которого доказаны хорошая переносимость, гипотензивная и антиангинальная эффективность, а также способность повышать толерантность к физической нагрузке при курсовой терапии у больных ИБС.

Применение β -адреноблокаторов, особенно Корбиса, улучшает прогноз ИБС, на фоне ревматических заболеваний (ревматического артрита, ревматической болезни сердца, остеоартрозе, подагре) значительно уменьшая летальность и улучшая общее состояние больных. Корбис способствует повышению толерантности к физической нагрузке в большей

степени, чем атенолол и метопролол, улучшает качество жизни и имеет незначительное количество побочных эффектов. При отсутствии противопоказаний β -адреноблокаторы рекомендуется назначать всем пациентам, перенесшим ИМ, однако терапевты и кардиологи неоправданно не используют эти препараты из-за боязни развития побочных эффектов терапии. Результаты целого ряда крупных эпидемиологических исследований, проведенных в городских стационарах и госпиталях, показали, что терапию β -адреноблокаторами получают всего от 21 до 34% больных, перенесших ИМ. Для профилактики ИБС предпочтительным считается назначение β_1 -селективных липофильных β -адреноблокаторов без внутренней симпатомиметической активности, в том числе и пациентам с относительными противопоказаниями к их применению или повышенным риском развития побочных эффектов терапии.

При лечении АГ β -адреноблокаторы широко используются наряду с тиазидными диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистами кальция, как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами этих классов. Основные ограничения при использовании β -адреноблокаторов в лечении АГ связаны с опасениями развития негативных метаболических эффектов (увеличение инсулинорезистентности, проатерогенных сдвигов липидного спектра крови), ухудшения течения сопутствующих ХОБЛ, заболеваний периферических артерий. Лучшим выбором, особенно для больных с сопутствующей патологией, являются β_1 -селективные β -адреноблокаторы, так как риск развития нежелательных эффектов при этом минимален. Для лечения АГ предпочтительнее использовать препараты длительного действия.

Результаты многочисленных клинических исследований демонстрируют высокую эффективность β -адреноблокаторов в лечении наджелудочковых и желудочковых аритмий, коррекции ЧСС у больных синусовой тахикардией, а

также с фибрилляцией предсердий. Особенно большое значение β -адреноблокаторы приобрели в связи с их способностью предотвращать развитие жизнеопасных желудочковых аритмий у больных с высоким риском внезапной смерти (перенесенный ИМ, АГ, ХСН). Метаанализ результатов лечения данной категории пациентов показал, что применение β -адреноблокаторов приводит к снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 30-50%.

β -адреноблокаторы (Корбис) являются препаратами выбора в лечении гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). При обструктивной форме ГКМП не показаны препараты с вазодилатирующими свойствами и внутренней симпатомиметической активностью. Для профилактики возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий - основной причины смерти больных ГКМП - длительно назначаются большие дозы препаратов.

Во всех развитых странах увеличивается количество больных ХСН, что связано как с увеличением продолжительности жизни пациентов, так и снижением летальности больных с осложненным течением острого ИМ. Согласно рекомендациям ведущих кардиоревматологов, к основным группам препаратов, используемым при лечении ХСН, следует относить ингибиторы АПФ, диуретики, сердечные гликозиды, β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона. История применения β -адреноблокаторов в лечении ХСН является зеркальным отражением истории с кардиостимуляторами. Именно за способность «ослаблять» сократимость β -адреноблокаторы долгое время были абсолютно противопоказаны к применению у больных ХСН. Однако благодаря результатам многоцентровых клинических исследований по применению карведилола (US CARVEDILOL TRIAL, COPERNICUS), бисопролола (CIBIS II) и метопролола (MERIT-HF) было показано, что препараты этой группы снижают риск смерти больных ХСН и улучшают их прогноз.

β -адреноблокаторы противодействуют неблагоприятным повреждающим эффектам избыточной и длительной активации симпатической нервной системы при ХСН, а благодаря торможению секреции ренина они снижают патологическую активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В настоящее время завершено более 20 плацебоконтролируемых клинических исследований по изучению эффективности и безопасности применения β -адреноблокаторов в лечении больных ХСН на фоне систолической дисфункции левого желудочка, как ишемического, так и неишемического генеза. Доказано существенное улучшение прогноза пациентов с ХСН в результате длительного лечения селективными препаратами - бисопрололом, карведилолом, метопролола сукцинатом.

Первым оказалось исследование по использованию метопролола у больных с дилатационной кардиомиопатией и симптомами ХСН. Затем на арене клинических испытаний появился другой кардиоселективный β -адреноблокатор - бисопролол (Корбис). Этот препарат имеет одну из наиболее высоких степеней селективности, мягкий профиль клинического действия и достаточный период полувыведения из организма для применения один раз в сутки.

В 1994 г. было проведено двойное-слепое многоцентровое европейское исследование CIBIS, в котором в течение 2 лет 641 больной с выраженной ХСН III-IV функционального класса (ФК) к терапии ингибиторами АПФ, сердечными гликозидами и диуретиками рандомизированно получал бисопролол (2,5-5 мг/сут.) и плацебо с контролем заболеваемости и смертности. В этом исследовании бисопролол оказался первым β -адреноблокатором, подтвердившим теоретические предпосылки. Риск смерти больных, получавших бисопролол, снизился на 20%. И хотя эти изменения не были достоверными, расчеты показали, что применение в течение года бисопролола у 1000 больных ХСН любой этиологии позволяет

дополнительно спасти 20 жизней. Риск госпитализаций в результате декомпенсации ХСН достоверно снижался. Кроме того, были выявлены группы и подгруппы, в которых терапия могла быть более успешной: пациенты с ЧСС > 80 уд./мин., более тяжелой ХСН (низкая фракция выброса) и при ХСН неишемической этиологии.

Анализируя результаты исследования CIBIS, можно было предположить, что лишь недостаточное число пациентов, включенных в протокол, позволило достичь статистически значимого различия в показателях смертности пациентов. Целью исследования CIBIS II было определение воздействия Корбиса на общую смертность. Вторичные задачи включали оценку влияния Корбиса на сердечно-сосудистую смертность, число госпитализаций, необходимость прекращения терапии. Все эти вопросы адресовались больным с тяжелой ХСН (III-IV ФК), находившимся на постоянной терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и при необходимости - сердечными гликозидами.

В протокол было включено 2647 больных. Средняя продолжительность лечения составила 1,4 года. Главным достижением протокола CIBIS II оказалось безусловное достижение первичной цели исследования. Впервые в одном крупном, правильно спланированном исследовании была доказана способность кардиоселективного β -адреноблокатора бисопролола снижать общую смертность у больных ХСН: высокодостоверное снижение риска смерти составило 34%, риска внезапной смерти - 45%, общего числа госпитализаций по любым причинам - 15% (особенно существенно снизилось число госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН). Риск декомпенсации, требующей госпитального лечения, под влиянием Корбиса уменьшился на 30%.

Немаловажно, что Корбис переносился так же хорошо, как и плацебо, а частота вынужденной отмены препарата составила 15%. Положительный эффект Корбиса отмечен во всех группах больных и, что особенно важно, у

больных с ишемической этиологией ХСН. В этой группе снижение риска смерти составило 39% и оказалось даже выше, чем у пациентов, не имеющих ИБС.

CIBIS II является первым крупным исследованием, доказавшим положительное влияние кардиоселективного β -адреноблокатора (бисопролола) на прогноз течения заболевания у больных с выраженной ХСН, независимо от характера заболевания, приведшего к развитию декомпенсации. Итоги исследования CIBIS II, наряду с результатами по использованию некардиоселективного β -адреноблокатора карведилола и формы метопролола с длительным высвобождением, позволяют констатировать способность различных представителей класса β -адреноблокаторов продлевать жизнь больным ХСН.

Согласно действующим рекомендациям Европейского кардиологического общества, лечение ХСН необходимо начинать с ингибитора АПФ, дозу которого следует постепенно увеличивать до максимально переносимой, а затем добавлять β -адреноблокатор, постепенно увеличивая его дозу. Однако такой порядок применения препаратов определяется лишь историей исследований средств лечения ХСН. Остается открытым вопрос: какой препарат следует применять первым?

Этот вопрос изучался в третьем исследовании применения Корбиса при сердечной недостаточности - CIBIS III. В этом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность и безопасность двух схем лечения ХСН - с начальным применением бисопролола или эналаприла. В обоих случаях начальная монотерапия сопровождалась комбинированным применением двух препаратов. Целью исследования было подтверждение того, что одна схема лечения, по крайней мере, не хуже другой. В исследование было включено 1010 больных ХСН II-III ст. по классификации NYHA, которые имели фракцию выброса левого желудочка $<35\%$ и ранее не получали терапии ингибиторами АПФ или β -адреноблокаторами.

Основными регистрируемыми показателями в исследовании CIBIS III были общая смертность и число госпитализаций по любой причине, дополнительно регистрируемые показатели: общая смертность и число госпитализаций по любой причине к моменту окончания фазы монотерапии, а также частота досрочного добавления второго препарата из-за плохого контроля симптомов ХСН.

Результаты исследования CIBIS III убедительно показали равноценность использования в начале лечения как β -блокатора (Корбиса), так и ингибитора АПФ (эналаприла). Как известно, именно первые полгода терапии больного ХСН являются критическими. Однако в течение 1 года после исследования результат явно сместился в сторону β -блокатора: в группе, получавшей первичную монотерапию Корбисом, была зафиксирована на 30% более низкая смертность, чем в параллельной группе. American Heart Association и European Society of Cardiology высоко оценили результаты проведенного исследования, отметив конкретность и доказательность полученных выводов.

Таким образом, Корбис - высокоселективный β -блокатор, доказавший свою эффективность по снижению общей смертности больных ХСН любой этиологии в нескольких широкомасштабных многоцентровых исследованиях. Для удобства титрования дозы при лечении больных ХСН создана специальная форма препарата - 2,5 мг.

β -адреноблокаторы становятся полноправным четвертым классом препаратов, рекомендованных для лечения ХСН, которые должны использоваться совместно с традиционной терапией ингибиторами АПФ, диуретиками и гликозидами. Следует подчеркнуть, что β -адреноблокаторы назначаются дополнительно к ингибиторам АПФ и диуретикам, а не вместо них. Влияние β -адреноблокаторов на выживаемость подтверждено при исследовании более 7 тыс. больных ХСН. При этом были соблюдены все правила медицины, основанные на неопровержимых доказательствах, необходимых при регистрации новых показаний к применению лекарственных средств.

Игнорирование применения β -адреноблокаторов при лечении ХСН нельзя считать оправданным. Очевидно, что неназначение этих препаратов декомпенсированным больным однозначно повышает риск более ранней смерти от ХСН.

β -адреноблокаторы после ИМ. Лечение β -адреноблокаторами рекомендовано всем пациентам с ИМ в анамнезе и больным с ИБС, у которых наблюдается сердечная недостаточность по причине серьезной дисфункции левого желудочка (1a, A). Терапию следует продолжать как минимум в течение 2 лет после ИМ и, возможно, на протяжении всей жизни, за исключением случаев развития серьезных побочных реакций. Предполагается, что применение β -адреноблокаторов оказывает благотворное влияние у пациентов со стенокардией, однако для более точных выводов данных недостаточно.

Коронарная реваскуляризация. Коронарное шунтирование необходимо применять как дополнение к оптимальному медикаментозному лечению (включающему аспирин, гиполипидемические препараты, ИАПФ и β -адреноблокаторы) у пациентов с умеренным и высоким риском, у которых предполагают поражение 3 коронарных артерий или главного ствола левой коронарной артерии (1a, A).

Чрескожную коронарную ангиопластику следует использовать для купирования болевых симптомов у больных с рефрактерной стенокардией, получающих оптимальное медикаментозное лечение (1a, A).

По имеющимся на сегодняшний день данным, у пациентов с ИБС или ЦВП не рекомендуется применение антиаритмических препаратов I класса, блокаторов кальциевых каналов, витаминов с антиоксидантными свойствами, фолатов и гормонозаместительной терапии.

В заключение хочется еще раз повторить, что селективный β -адреноблокатор Корбис - первый препарат данной группы, эффективность которого была подтверждена в крупномасштабных исследованиях ХСН,

основной целью которых было определение уровня общей летальности. Применение Корбиса позволило значительно снизить смертность и общее число госпитализаций больных ХСН, кроме того, он оказывал благоприятное действие на больных из групп высокого риска (тяжелая ХСН III-IV ФК, сахарный диабет, почечная недостаточность, у пожилых больных). Корбис имеет хорошую переносимость, а также высокую селективность к β -рецепторам во всем терапевтическом диапазоне доз и в течение всего срока его применения. Корбис не влияет на метаболизм жиров и глюкозы, его биодоступность составляет около 90%. Бисопролол (Корбис) выводится из организма двумя одинаково активными путями: 50% - метаболизм до неактивных метаболитов, 50% - выведение неизмененного вещества через почки. Корбис - специальная оригинальная форма бисопролола 5 и 10 мг для лечения больных ХСН.

Результаты новых клинических исследований дадут новую пищу для размышлений, но в практической деятельности необходимо пользоваться правилами доказательной медицины и не вызывающими сомнения фактами. В связи с этим в настоящее время при выборе препарата для комплексного лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с точки зрения эффективности и безопасности преимущество должно быть отдано кардиоселективным препаратам, в первую очередь - Корбису.

Для удобства Корбис представлен во всех рекомендуемых дозировках 2,5, 5 и 10 мг. Каждая таблетка содержит Бисопролола Фумарат - 2,5мг/ 5мг/ 10мг.

Показания к применению: стенокардия, гипертония, острый инфаркт миокарда, нарушение сердечного ритма, ХСН.

Обычно начальная дозировка составляет 5 мг один раз в сутки. Для некоторых пациентов может быть назначена начальная дозировка 2,5 мг. Если эффект от дозировки 5 мг неудовлетворителен, ее можно увеличить до 10 мг, а в дальнейшем, при необходимости до 20 мг в сутки.

Литература

1. Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Теплова Н.Н. Применение β -андреноблокатора бисопролола в кардиологической практике// Здоров'я України №7, 2007, с.4-8.
2. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, М.: ГЭОТАР. Медиа, 2008. – 720с.
3. Fogari R. et al. Beta-blocker effects on plasma lipids during prolonged treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia// J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 (Suppl 5): S 76-90/
4. Janka H.U. et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics.//J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (Suppl 11): 596-9.
5. Poldermans D. et al. Bisopmlol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patientsas long as 2 years after successful major vascular surgery// Eur Heart J 2001; 22:1353-1358.
6. Poldermons D. 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 (24): 1789-1794.
7. Von Arnim Th. et al. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total ischemic Burden Bisonprotol Study (TIBB), a multicenter trial comparing bisoprolol and r ' J Am Coll Cardiol 1995; 25:231-8.