

## ОБЗОР

© Коллектив авторов, 2015

УДК 615.217.24;615.015;616.1

*Нарзуллаева А.Р., Шохзодаева З.О., Шарипова Ф.*

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кафедра кардиологии с курсом клинической фармакологии ГОУ ИПОвСЗ РТ

*Narzullaeva A.R., Shohzodaeva Z.O., Sharipova F.*

### REIEW OF BISOPROLOL EFFICIENCY IN CARDIOVASCULAR DISEASES THERAPY

Department of Cardiology with the course of clinical pharmacology of the State Education Establishment "Institute of Postgraduate Education in Health Sphere of Republic of Tajikistan"

---

#### Аннотация

Учитывая патофизиологические и этиопатогенетические предпосылки назначения бета-адреноблокаторов при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также их способность улучшать прогноз здоровья и жизни у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, в обзоре освещены вопросы применения бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Проанализировав его клиническую фармакологию, были предоставлены данные рандомизированных контролируемых исследований, которые показывают его высокие показатели эффективности и безопасности в фармакотерапии таких заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность. Бисопролол обладает выраженным кардиопротективным действием, отличается минимальным количеством побочных эффектов, метаболической нейтральностью и положительным влиянием на прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях. Высокая  $\beta_1$ -селективность бисопролола делает безопасным его применение у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и метаболическими нарушениями, а также открывает возможность его применения у больных с сопутствующими нарушениями функции печени и почек без коррекции дозы препарата. Дискутируется вопрос о применении этого препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у беременных и кормящих. Кроме того, особенности фармакокинетики способствуют высокой приверженности лечению и не ухудшают качество жизни пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Регулярное и длительное лечение артериальной гипертензии, стенокардии, хронической сердечной недостаточности бисопрололом приводит не только к снижению артериального давления до целевых уровней, органопротективному эффекту, уменьшению частоты приступов стенокардии и проявлений сердечной недостаточности, но и существенному уменьшению развития тяжелых осложнений, тем самым улучшая прогноз здоровья и жизни у пациентов, увеличивая продолжительность их жизни.

**Ключевые слова:**  *$\beta$ -адреноблокаторы, бисопролол, фармакотерапия, сердечно-сосудистые заболевания*

Considering the pathophysiological and etiopathogenetic preconditions purpose of beta-blockers in cardiovascular diseases, as well as their ability to improve health and life prognosis of patients with very high cardiovascular risk, the review covered issues of bisoprolol application in the treatment of cardiovascular diseases. After analyzing of its clinical pharmacology have been provided evidence from randomized controlled studies that show its high efficiency and safety in the pharmacotherapy of diseases such as hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure. Bisoprolol has a

strong cardioprotective effect. Different by minimal side effects, metabolic neutrality, and positive influence on prognosis of cardiovascular diseases. High- $\beta$ 1-selectivity of bisoprolol make safe its application in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic disorders as well as opens up the possibility of its use in patients with underlying liver and kidney function without correction dose of drug. Debated question of the application of this drug for the treatment of cardiovascular disease in pregnant women and nursing. In addition, pharmacokinetic characteristics contribute to high adherence and does not degrade the quality of life of patients with various diseases of the cardiovascular system. Regular and long-term treatment of hypertension, angina, chronic heart failure with bisoprolol leads not only to reduce blood pressure to target levels, organoprotective effect, reduce the frequency of angina attacks and symptoms of heart failure, but also a substantial reduction of serious complications, thereby improving the health and life prognosis of patients, increasing their life span.

**Key words:**  $\beta$ -adrenoblockers, bisoprolol, pharmacotherapy, cardiovascular disease

Согласно существующей современной ситуации, в мире основной причиной инвалидизации и смертности населения являются кардиоваскулярные заболевания (КВЗ). Анализ ситуации в Республике Таджикистан показал, что основной причиной смерти населения продолжают оставаться сердечно-сосудистые заболевания, в 2010 году этот показатель составил 1064. Сердечно-сосудистые заболевания также являются ведущей причиной инвалидизации. Так, число больных, которые по причине кардиоваскулярных заболеваний впервые признаны инвалидами, в 2010 году превысило 1928 человек, что на 6,2% выше, чем таких случаев было зарегистрировано в 2008 году. В свою очередь, среди кардиоваскулярных заболеваний наиболее актуальными являются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. В Республике Таджикистан, по данным проведенного скринингового исследования, в 2011 году артериальная гипертензия была выявлена более чем у 22% взрослой части населения. Тогда как в разных странах Европы распространенность АГ находится в диапазоне 30–45% общей популяции [1, 24]. В структуре общей смертности населения Таджикистана лидирующее место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая, по данным ПРООН-2010, среди мужчин в возрасте 25-64 лет составляет 199,4 на 100 тыс. мужчин соответствующего возраста. С этим заболеванием связано наибольшее число смертей от ССЗ среди населения стран Европейского Союза; смертность от ИБС составляет 744 000 случаев в год; в структуре общей смертности ИБС является причиной летального исхода у 17% мужчин и 16% женщин. Заболеваемость острыми формам ишемической болезни сердца составила 422,8 на 100 тыс. нас. в 2010 году. Распространённость инфарктов миокарда в 2009 году составила 53,5 на 100 тыс. населения. В США около 500 тыс. человек, во Франции около 120 тыс. ежегодно переносят ИМ

с подъемом сегмента ST [33]. В этой связи необходимость в адекватных медикаментозных вмешательствах в процесс первичной и вторичной профилактики, основанных на принципах Доказательной медицины и Рационального применения лекарственных средств, является одной из приоритетных задач здравоохранения РТ.

Патофизиологические предпосылки использования  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ) при лечении сердечно-сосудистых заболеваний объясняются эффектами, опосредованными активацией адренергических рецепторов под воздействием адреналина и норадреналина (повышение артериального давления, частоты и силы сердечных сокращений, потребности миокарда в кислороде и др.).

Катехоламины – адреналин, норадреналин и допамин – синтезируются и поступают в кровотоки из мозгового слоя надпочечников. Симпатическая активация сопровождается вазоконстрикцией периферических сосудов вследствие активации  $\alpha$ 1-адренорецепторов на гладкомышечных клетках, тогда как эффекты симпатической нервной системы (СНС) на сердце опосредованы  $\beta$ 1-адренорецепторами. Соотношение  $\beta$ 1/ $\beta$ 2-адренорецепторов в миокарде левого желудочка составляет у здоровых лиц 80/20, в то время как у больных с выраженной ХСН – 60/40.  $\alpha$ 2-адренорецепторы играют второстепенную роль в симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем,  $\alpha$ 2-адренорецепторы в сосудистом эндотелии моделируют адренергическую вазоконстрикцию [34]. Гиперактивность СНС, сопровождающаяся увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышением уровня норадреналина в плазме крови, является важным фактором риска развития ССЗ, а также предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности. С возрастом активность СНС увеличивается, и это происходит независимо от наличия заболевания. Повышенная активность СНС играет существенную роль не только в возникновении ишемии миокарда

вследствие рефлекторной тахикардии и коронарной вазоконстрикции, но и в развитии АГ, резистентности к инсулину, возрастании коронарного риска [30, 31]. Таким образом, существующая концепция развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как АГ, ИБС, ХСН, цереброваскулярные болезни, основанная на влиянии основных факторов риска: наследственность, возраст, пол, курение и злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, неправильное питание, гиподинамия, дислипидопроотеинемия, нарушение толерантности к глюкозе, стресс, внесла большой прорыв в современной кардиологии и общественном здравоохранении по контролю, первичной и вторичной профилактике этих заболеваний. У здоровых лиц данная концепция не учитывает такой показатель, как ЧСС, который принимается во внимание только при развитии ХСН, тиреотоксикозе, шоке, врожденных и приобретенных пороках сердца, тахикардиях и др. Хотя известно, что мелкие животные (колибри, мыши, кролики) имеют высокую ЧСС в покое и небольшую продолжительность жизни, а крупные животные (слоны, синие киты), наоборот, обладают большей продолжительностью жизни при меньшей ЧСС. Эти наблюдения в приложении к клинической практике позволяют предположить, что невысокая ЧСС в покое ассоциируется с увеличением продолжительности жизни, тогда как высокая ЧСС может сочетаться со снижением общей выживаемости лиц с уже имеющимися ССЗ.

ЧСС оказывает прямое влияние на скорость метаболических процессов и тесно связана с физической активностью [31]. Такая взаимосвязь позволяет сделать предположение о влиянии ЧСС на продолжительность жизни не только животных, но и человека. Кроме того, накоплено большое количество клинических данных последних десятилетий, продемонстрировавших наличие связи между ЧСС и смертностью у пациентов с ИБС и АГ, позволяющей предположить аналогичную тенденцию в популяции в целом [30,31], в крупных эпидемиологических исследованиях, в частности, в Фрамингемском и исследовании Goteborg. При изучении влияния уровня ЧСС в покое на общую и сердечно-сосудистую смертность при хронической ИБС в течение 15 лет наблюдения установлено, что пациенты с более высокой ЧСС имели достоверно больший уровень общей и сердечно-сосудистой смертности в сравнении с пациентами с низкой ЧСС. В настоящее время в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ за целевое значение принимается ЧСС 55-60 в 1 ми-

нуту, и поэтому для улучшения прогноза пациентам с ЧСС, превышающей этот уровень, необходимо проводить пульсурежающую терапию. ЧСС является определяющим фактором, отражающим потребление миокардом кислорода (при урежении ЧСС повышается ишемический порог), а также время диастолического наполнения, удлинение продолжительности которого приводит к увеличению коронарного кровотока. Есть предположение, доказанное в ходе некоторых экспериментов, что ЧСС может быть важным фактором в патогенезе коронарного атеросклероза. Высокая ЧСС в покое отражает повышенную активность СНС или сниженную вагусную активность, или оба эти нарушения одновременно, что вызывает снижение порога фибрилляции желудочков и может приводить к повышению ССЗ и смертности. Более высокая ЧСС может указывать на плохое физическое развитие и плохое общее состояние здоровья. При низком уровне физического развития отмечается более высокая коронарная и сердечно-сосудистая смертность. Активация нейрогормональных систем, включая СНС, при естественном течении ССЗ обладают двойным эффектом как защитным – функциональным, компенсаторным, адаптационным, так и разрушающим – пролиферативным, дезадаптационным, приводящим к срыву компенсации, и даже фатальным (смерть) последствиям. Постоянная активность СНС может привести к развитию гипертрофии левого желудочка, ишемии миокарда, тахи- и брадиаритмий, гибели кардиомиоцитов вследствие некроза и апоптоза, «засыпанию» или гибернации оставшихся в живых кардиомиоцитов, возникновению участков фиброза, а также вызывать нарушения метаболизма липидов и глюкозы. Кроме того, главный эффектор СНС - норадреналин - способствует повышению активности РААС [30, 31].

В этой связи своевременное выявление и коррекция данного фактора через понимание патогенеза и естественного течения сердечно-сосудистого континуума дает основание для назначения препаратов, влияющих на ЧСС[31].

Понятие о  $\beta$ -адреноблокаторах (БАБ). БАБ – неоднородная по своим фармакологическим эффектам группа лекарственных препаратов, единственным общим свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении  $\beta_1$ -адренергических рецепторов.

Самым первым препаратом с  $\beta$ -блокирующей активностью, который начал широко использоваться в качестве антиишемического и гипотензивного средства, стал

пропранолол, синтезированный в начале 1960 годов. В последующем было создано множество лекарственных средств, сходных с пропранололом, но, в целом, достаточно неоднородных по механизму действия и объединённых в общую группу по критерию способности конкурентно взаимодействовать с  $\beta$ 1-адренорецепторами. Существующие в настоящее время БАБ можно условно подразделить на три подгруппы:

1) неселективные, обладающие примерно равной ингибирующей активностью в отношении  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-рецепторов (пропранолол, соталол, тимолол, надолол, окспренолол и др.);

2)  $\beta$ 1-селективные, с преобладающей ингибирующей активностью в отношении  $\beta$ 1-рецепторов (атенолол, метопролол, бисопролол, бетаксол и др.);

3) БАБ с вазодилатирующими свойствами, обладающие ингибирующей активностью в отношении  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-рецепторов, а в некоторых случаях –  $\alpha$ 1-рецепторов (карведилол, буциндолол, небиволол).

Помимо этого, БАБ классифицируют по их способности оказывать частичное стимулирующее воздействие на  $\beta$ -рецепторы, т.е. по наличию (ацебуталол, пиндолол, соталол и др.) или отсутствию так называемой внутренней симпатомиметической активности (ВСА). Несмотря на первоначально рассматриваемое в этом свойстве достоинство – избежание брадикардии, впоследствии установлено, что наличие ВСА ассоциируется с худшими сердечно-сосудистыми исходами при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 34], и, напротив, именно с антагонистическим действием БАБ связано большинство их благоприятных эффектов [34].

Необходимость поиска новых средств с  $\beta$ -блокирующей активностью объяснялась наличием побочных действий, в частности, повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) на фоне лечения неселективными препаратами первого поколения, что ограничивало их применение у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. В дальнейшем, когда были изучены метаболические эффекты БАБ, внимание стало уделяться и таким их свойствам, как влияние на липидный состав крови, метаболизм глюкозы и антиоксидантное действие.

В настоящее время сформулированы следующие основные показания для назначения БАБ: все формы ИБС, артериальная гипертензия (АГ), аритмии и ХСН. Но далеко не все из существующих БАБ продемонстрировали свою эффективность и безопасность

в рандомизированных клинических испытаниях, и ещё меньше препаратов, которые рекомендованы мировыми кардиологическими сообществами для лечения той или иной сердечно-сосудистой патологии. Селективные  $\beta$ 1-адреноблокаторы в той или иной степени блокируют  $\beta$ 1-адренорецепторы миокарда и мало влияют на  $\beta$ 2-адренорецепторы в бронхах и сосудах. Однако, в более высоких дозах кардиоселективные БАБ блокируют также и  $\beta$ 2 –адренорецепторы и способны спровоцировать бронхоспазм. Поэтому при бронхиальной астме применение БАБ не рекомендуется. Селективность по отношению к  $\beta$ 1-адренорецепторам приобретает важное клиническое значение не только при бронхообструктивных заболеваниях легких, но и при использовании БАБ у больных АГ с сопутствующими заболеваниями периферических сосудов (болезнь Рейно, перемежающаяся хромота). При использовании селективных  $\beta$ 1-адреноблокаторов  $\beta$ 2-адренорецепторы, оставаясь активными, реагируют на эндогенные катехоламины и экзогенные адреномиметики, что сопровождается вазодилатацией.

Мембраностабилизирующая активность БАБ обусловлена блокадой натриевых каналов и свойственна лишь пропранололу и некоторым другим препаратам. Она не имеет клинического значения при назначении терапевтических доз этих препаратов и проявляется возникновением аритмий при интоксикации вследствие их передозировки.

В зависимости от растворимости в жирах и воде БАБ разделяются на липофильные, гидрофильные и амфифильные. До недавнего времени считалось, что от липофильных свойств БАБ зависят лишь их фармакокинетические особенности. Так, липофильные БАБ – метопролол, бетаксол, пропранолол и др. – быстро и почти полностью (более 90%) всасываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и метаболизируются в печени (до 80-100%), что следует учитывать при их назначении пациентам с нарушенной функцией печени. Например, разовые дозы или кратность приема липофильных БАБ необходимо уменьшить у пожилых больных, при циррозе печени или ХСН. Гидрофильные БАБ – атенолол, надолол, соталол и др. – неполностью (30-70%) и неравномерно всасываются в ЖКТ, при этом они в незначительной степени (0-20%) метаболизируются в печени. Гидрофильные БАБ экскретируются почками с мочой в неизменном виде (40-70%) либо в виде метаболитов. Поэтому при назначении гидрофильных БАБ необходимо

учитывать функцию почек. У пациентов с низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) – менее 30-50 мл/мин -суточную дозу гидрофильных БАБ следует уменьшить. С другой стороны, фармакокинетика гидрофильных БАБ, в отличие от липофильных, не изменяется у злостных курильщиков и при совместном применении с барбитуратами, фенитоином, рифампицином. Эти препараты хуже проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому они реже вызывают такие побочные эффекты со стороны ЦНС, как общая слабость, сонливость, бессонница, кошмарные сновидения, депрессия и т.п. Жиро-водорастворимые (амфобильные) БАБ, в частности бисопролол, имеют два пути выведения из организма. От 40% до 60% всосавшейся в ЖКТ дозы амфобильного препарата метаболизируется в печени, а остальная часть выводится почками в неизменном виде. Сбалансированный клиренс бисопролола, целипролола, ацебутолола обуславливает большую их безопасность при лечении больных ССЗ с сопутствующими нарушениями функций печени и почек. По-видимому, лишь липофильные БАБ обладают кардиопротективным действием. Установлено, что длительное применение липофильных БАБ – бисопролола, метопролола, пропранолола, тимолола, а также карведилола и ацебутолола снижало смертность у больных, перенесших инфаркт миокарда, на 20-50%. С другой стороны, такие гидрофильные БАБ, как атенолол и соталол, не оказывали существенного влияния на смертность больных, перенесших инфаркт миокарда.

Применение неселективных БАБ в течение от 6 месяцев до 2 лет сопровождается повышением триглицеридов в диапазоне от 5% до 25% и снижением холестерина высокой плотности (ЛПВП) в среднем на 13%. Влияние неселективных БАБ на липидный профиль связывают с ингибированием липопротеинлипазы, так как  $\beta$ -адренорецепторы, снижающие активность липопротеинлипазы, оказываются без контррегуляции со стороны  $\beta$ 2-адренорецепторов, являющихся антагонистами в отношении этой ферментной системы. Повышение триглицеридов и снижение ЛПВП нехарактерно для высокоселективных БАБ, при этом имеются данные, что метопролол замедляет процесс атерогенеза. Влияние БАБ на обмен углеводов опосредуется через  $\beta$ 2-адренорецепторы, так как они регулируют секрецию инсулина и глюкагона в мускулатуре и синтез глюкозы в печени. Применение неселективных БАБ при сахарном диабете 2 типа

сопровождается гипергликемией, в то время как при переходе на кардиоселективные препараты эта реакция устраняется полностью. Установлено, что метопролол и бисопролол по влиянию на углеводный обмен при сахарном диабете 2 типа не отличаются от плацебо. Тем не менее, чувствительность к инсулину снижается при использовании всех БАБ, причем под влиянием неселективных препаратов более существенно.

Бисопролола фумарат (Конкор®) является высокоселективным  $\beta$ -блокатором, избирательность его действия существенно превосходит таковую метопролола и атенолола – наиболее известных селективных БАБ. Бисопролол не обладает собственной симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим эффектом. Благодаря своим амфобильным свойствам, препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Из-за длительного периода полувыведения (10–12 ч.) бисопролол назначают 1 раз в день. Пик действия бисопролола – через 2–4 ч после приема, продолжительность эффекта – 24 ч. Бисопролол практически не вступает во взаимодействие с другими лекарственными средствами, используемыми для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [13, 20]. Прием пищи не влияет на фармакокинетику бисопролола, препарат может приниматься вне зависимости от приема пищи. Нарушение функции почек почти не влияет на концентрацию препарата в крови; лишь при выраженной почечной недостаточности требуется коррекция дозы препарата. В терапевтических дозах бисопролол более селективен, чем бетаксолол, атенолол, метопролол [34]. У бисопролола отношение  $\beta$ 2 к  $\beta$ 1 блокирующей активности (индекс  $\beta$ 1-селективности) составляет 1:75, против 1:35 у атенолола и бетаксолола, 1:20 – у метопролола. Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы носит линейный характер, индивидуальные и межиндивидуальные колебания ее невелики, что обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата [34]. Выявлено еще одно положительное свойство у бисопролола: выделяется в молоко при грудном вскармливании в небольшом количестве и имеет категорию C по классификации применения ЛС у беременных (FDA) [35, 43]. Таким образом, при наличии показаний и тщательном взвешивании соотношения риска и пользы, допускается его применение у беременных и кормящих, хотя последнее утверждение пока не включено в международные и национальные клинические руководства, так

как данных по исследованиям бисопролола у такой категории населения в настоящий момент очень мало. Бисопролол при наличии высокой селективности имеет высокую безопасность при лечении пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, хронические обструктивные болезни легких, патология периферических артерий [8, 18, 45].

Как и антагонисты кальция с нитратами, бисопролол относится к одному из основных классов антиангинальных препаратов. Наряду с другими БАБ, он используется для длительной терапии у больных ИБС со стенокардией напряжения, что обусловлено способностью БАБ уменьшать потребность миокарда в кислороде и увеличивать кровоснабжение миокарда за счет удлинения диастолы [20, 28]. В основе антиангинальной эффективности БАБ лежит их способность блокировать  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, которые в основном опосредуют отрицательные хроно- и инотропные эффекты. Антиангинальная эффективность неселективных и  $\beta_1$ -селективных блокаторов примерно одинаковая, однако  $\beta_1$ -селективные препараты лучше переносятся и реже вызывают побочные эффекты, поскольку, по определению, оказывают минимальное влияние на  $\beta_2$ -адренорецепторы сосудов, бронхов и печени [6, 8]. Эффективные антиангинальные дозы бисопролола колеблются от 5 до 10 мг. Разовая доза 10 мг более эффективна, однако повышение дозы до 20 мг не увеличивает антиангинальной эффективности бисопролола. Длительность антиангинального эффекта бисопролола (5-10 мг/сут) составляет 24 ч, что позволяет принимать его 1 раз в сутки. После приема внутрь бисопролол уменьшает депрессию сегмента ST и значительно увеличивает продолжительность выполнения физической нагрузки (на 20-45%). Частота приступов стенокардии при лечении бисопрололом уменьшается в среднем на 50-98% [3, 4, 10, 11, 19, 46, 47, 48]. Перекрестные исследования с использованием двойного слепого метода показали, что по антиангинальной эффективности бисопролол в дозе 5-10 мг/сут сравним с атенололом 50-100 мг/сут, верапамилем 240-360 мг/сут, нифедипином ретардом 40-80 мг/сут (ASIST, TIBBS, DECREASE и др.) [3, 10, 11, 19, 46, 47, 48]. Бисопролол является весьма эффективным антиангинальным средством, которое оказывает разные клинические и антиишемические эффекты на протяжении 24 ч [14]. У больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения вероятность развития неблаго-

приятных сердечных событий значительно уменьшается, если удастся полностью подавить преходящие эпизоды ишемии миокарда, регистрируемые при 48-часовом холтеровском мониторинге ЭКГ [6, 7].

Наиболее частое показание к применению бисопролола - АГ. Высокая антигипертензивная эффективность бисопролола установлена в многочисленных исследованиях [9, 21, 22, 23]. В частности, в двух контролируемых плацебо исследованиях показано, что у больных с мягкой и умеренной АГ (диастолическое АД от 95 до 120 мм рт. ст.) бисопролол при приеме в дозе 5, 10 и 20 мг 1 раз в сутки вызывает значительное снижение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [5]. Влияние бисопролола на уровень АД и ЧСС зависело от дозы препарата. Среднее снижение систолического и диастолического АД при лечении бисопрололом составило 10-20/5-15 мм рт.ст. [25, 26]. Снижение АД нарастает в первые 2 недели лечения препаратом, а затем стабилизируется. Антигипертензивная эффективность бисопролола не зависит от возраста и расы больных (в отличие от атенолола). Нормализация АД (диастолическое АД ниже 90 мм рт.ст.) при лечении бисопрололом достигается более чем у 80% больных с мягкой и умеренной АГ, даже через 24 ч после приема препарата [29, 32]. Привыкания к антигипертензивному действию бисопролола не возникает. Так, к концу 3-летнего периода наблюдения 22,6% пациентов продолжали получать бисопролол в дозе 5 мг/сут, 63,7% - в дозе 10 мг/сут и 13,7% - в дозе 20 мг/сут. Из 164 больных побочные эффекты отмечены в 34 случаях, но лишь у 2 больных препарат пришлось отменить [3]. По данным мониторинга АД, бисопролол значительно снижает АД на протяжении суток, не изменяя при этом естественного ритма колебаний АД. Он предупреждает подъемы АД, связанные с физическими нагрузками, которые возникают при повседневной активности. Бисопролол не вызывает ортостатической гипотонии и синдрома отмены. Значительное уменьшение АД и ЧСС сохраняется в течение до 40 ч после отмены препарата [27]. При длительном назначении бисопролол вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка. По способности вызывать регрессию гипертрофии левого желудочка бисопролол столь же эффективен, как и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) эналаприл [16]. В нескольких многоцентровых исследованиях бисопролол сравнивали с другими антигипертензивными препаратами (BIMS, BISOMET)[19].

Сравнительно новая область клинического применения бисопролола и некоторых других БАБ – лечение ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса <35-40%). В 1990-е годы были выполнены два рандомизированных контролируемых плацебо исследования по изучению эффективности и безопасности бисопролола у больных ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка [12, 15, 17]. В первом из этих исследований SIBIS бисопролол вызвал значительное, но статистически недостоверное снижение смертности (в среднем на 20%) у больных ХСН [46, 47, 48]. Недостаточная эффективность бисопролола в исследовании SIBIS, возможно, была связана со сравнительно низкой целевой дозой препарата, которая составляла всего 5 мг/сут. В крупном контролируемом плацебо исследовании SIBIS-II целевая доза бисопролола была увеличена до 10 мг/сут [30]. В результате длительная терапия препаратом сопровождалась достоверным снижением смертности у больных ХСН (в среднем на 34%;  $p < 0,0001$ ). По сводным данным первого и второго исследований SIBIS, БАБ бисопролол снижает общую смертность больных с умеренной и тяжелой ХСН в среднем на 29% [1, 2, 4, 49, 50]. После публикации результатов исследования SIBIS-II бисопролол выбран экспертами Европы и США в качестве одного из БАБ первого ряда для длительного лечения ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка [19, 44, 49, 50].

Таким образом, проведенный обзор литературы подтверждает эффективность и безопасность при лечении и вторичной медикаментозной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний высокоселективного бета-адреноблокатора бисопролола, характеризующегося высокой биодоступностью, длительным периодом полувыведения, сбалансированным клиренсом, метаболической нейтральностью, что позволяет широко применять его при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими патологиями.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 46-49 см. в REFERENCES)

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам

исследования ЭПОХА-О-ХСН) //Сердечная недостаточность. 2004. №5 (1). С. 4 – 7.

2. Алиева Т.А., Камилова У.К. Оценка сравнительной эффективности бисопролола и карведилола на показатели бета-адренорецепторов и аденилатциклазной активности мембран эритроцитов у больных хронической сердечной недостаточностью //Врач скорой помощи. 2014. № 6. С. 9-12.

3. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Вторичная профилактика хронической ишемической болезни сердца. // Лечащий врач. 2004. № 7. С. 66–70.

4. Аронов Д.М. Роль β-адреноблокаторов в лечении стабильной стенокардии. //Русский мед. Журнал. 2000. № 2. С. 71–77.

5. Бабаев Ф., Волков В. Рациональная комбинированная терапия артериальной гипертензии бисопрололом и амлодипином // Врач. 2013. № 3. С.28-32.

6. Галин П.Ю., Полякова О.М. Выбор бета-адреноблокатора при лечении экстрасистолической аритмии у больных ишемической болезнью сердца //Клиническая фармакология и терапия. 2012. № 4. С.40-43.

7. Григорьева Н.Ю., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. Анализ эффективности затрат при применении препаратов бисопролола у пациентов со стабильной стенокардией // Consilium medicum. 2013. № 5. С.78-82.

8. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Капустина М.В. Опыт применения высокоселективного бета-адреноблокатора бисопролола у больных с ишемической болезнью сердца, имеющих сопутствующую хроническую бронхолегочную патологию. //Справочник поликлинического врача. 2013. № 7. С.12-14.

9. Давыдова С.С. Кардиоселективный бета-адреноблокатор бисопролол в лечении артериальной гипертензии. //Фарматека. 2012. № 17. С.98-102.

10. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Комитет экспертов ВНОК. Москва, 2009. 37 с.

11. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца Национальное общество по изучению атеросклероза. Москва, 2013. 53с.

12. Жубрина Е.С., Агеев Ф.Т. Бета-адреноблокаторы — возможности оптимизации терапии хронической сердечной недостаточности в амбулаторных условиях.//Лечащий врач. 2013. № 3. С.80-86.

13. Задионченко В., Шехян Г., Ялымов А. Бисопролол у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. //Врач. 2013. № 9. С.60-65.

14. Карлова Н.А., Золозова Е.А., Пшеницин А.И. и др. Оценка терапевтической эффективности и безопасности оригинального препарата бисопролола и его дженерика бипрола у больных стабильной стенокардией // Кардиология. 2015. № 1. С.23-28.

15. Кириченко А.А. Бисопролол и хроническая сердечная недостаточность. // Фарматека. 2014. № 9. С.70-75.

16. Кокурина Е.В., Шальнова С.А., Калинина А.М., Бочкарева Е.В. Вторичная профилактика ишемической

болезни сердца: современный взгляд на проблему. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 6, Ч. II. С. 81–86.

17. Комиссарова С.М., Чакова Н.Н., Ниязова С.С. и др. Влияние полиморфизма гена ADRB1 на эффективность лечения бисопрололом у больных гипертрофической кардиомиопатией // Клиническая фармакология и терапия. 2012. № 4. С.78-82.

18. Корнеева О.Н. Возможности бисопролола в терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Лечащий врач. 2013. № 3. С.107-109.

19. Лупанов В.П. Кардиоселективный β-блокатор бисопролол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. // Consilium Medicum. Т. 12, № 5. С.32-38.

20. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.; СПб.: БИНОМ, 2002. 926 с.

21. Мнение экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: значение фиксированных комбинаций в улучшении контроля артериального давления. // Системные гипертензии. 2013. № 2. С.83-84.

22. Мустафаев И.И., Нурмамедова Г.С. Влияние монотерапии небивололом, бисопрололом, карведилолом на состояние вегетативной нервной системы и половую функцию у мужчин с артериальной гипертонией. // Кардиология. 2013. № 2. С.48-54.

23. Недогода С.В. Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина: новые возможности антигипертензивной терапии // Фарматека. 2013. № 6. С.90-96.

24. Нозиров Дж.Х. Динамика распространённости избыточной массы тела среди сельских жителей Таджикистана. // Здравоохранение Таджикистана. 2013. № 2. С. 69-75

25. Нурмамедова Г.С., Мустафаев И.И. Анализ variability ритма сердца и половая функция у мужчин с артериальной гипертонией при монотерапии бисопрололом и небивололом. // Клиническая медицина. 2012. № 12. С.56-59.

26. Остроумова О.А. Долгосрочная variability артериального давления — новая «мишень» для антигипертензивной терапии. Существуют ли различия между бета-адреноблокаторами? // Кардиология. 2012. № 10. С. 58-64.

27. Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф., Бондарец О.В. Бета-адреноблокаторы и риск инсульта. // Consilium medicum. 2013. № 10. С.131-135.

28. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Фомина В.М. Бисопролол – альтернативы нет. // Справочник поликлинического врача. 2013. № 11. С.13-17.

29. Остроумова О.Д., Фомина В.М., Полосова Т.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: оптимальный подход. // Consilium medicum. 2013. № 5. С. 9-14.

30. Перелеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные β-адреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений. // Сердце. 2004. № 3. С. 130–136.

31. Преображенский Д.В., Вышинская И.Д., Некрасова Н.И. Бисопролол – высокоселективный β-адреноблокатор: клиническая фармакология и опыт при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Consilium medicum. Т. 11, № 10. С. 138-143.

32. Протасов К.В., Дзизинский А.А., Шевченко О.П. и др. Антиангинальная и антигипертензивная эффективность бисопролола: сравнение генерика бидоп с оригинальным препаратом // Фарматека. 2012. № 17. С.57-63.

33. Рахимов З.Я. Перспективы профилактики и контроля неинфекционных заболеваний в Республике Таджикистан на 2013-2023 гг.: Национальная стратегия Министерства здравоохранения и социальной защиты населения РТ. Душанбе, ВОЗ, 2013. 32 с.

34. Романенко В.В., Романенко З.В. β-адреноблокаторы – «золотой стандарт» в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинские новости. Архив №11, 2009. <http://www.mednovosti.by/Journal.aspx?type=1>

35. Рунихина Н.К., Ушкалова Е.А. Применение бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии у беременных // Акушерство и гинекология. 2012. № 8 (2). С.75-79.

36. Сидоров А.В. Влияние длительного введения бета-адреноблокаторов на липидный спектр крови и выживаемость крыс с сердечной недостаточностью различной тяжести. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. № 8. С.175-178.

37. Сорокина Э.А., Королева Л.Ю., Носов В.П. Сравнительная характеристика эффективности длительного применения антигипертензивных препаратов при сердечной недостаточности у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. // Медицинский альманах. 2012. № 4. С.127-130.

38. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможности применения бета-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. // Фарматека. 2013. № 15. С.9-15

39. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Место бета-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний больных хронической обструктивной болезнью легких // Кардиология. 2012. № 12. С.57-63.

40. Суркова Е.А., Дупляков Д.В. Влияние терапии бисопрололом в периоперационном периоде на частоту развития кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. // Кардиология. 2013. № 9. С.56-61.

41. Трухан Д., Лебедев О.И. Изменения органа зрения при заболеваниях внутренних органов (окончание) // Справочник поликлинического врача. 2012. № 12. С.37-40.

42. Фомин В.В., Свистунов А. Бета-блокаторы и артериальная гипертензия: существуют ли непреодолимые ограничения? // Фарматека. 2013. № 9. С.8-12.

43. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосуди-

стных заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М: Литтерра, 2014. 1056 с.

44. Шалаев С.В., Кремнева Л.В., Абатурова О.В. Бисопролол в лечении хронической сердечной недостаточности // Уральский медицинский журнал. 2012. № 12. С.10-13.

45. Шаваров А. Бисопролол в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Врач 2013. № 5. С.59-64.

## REFERENCES

1. Ageev F. T., Danielyan M. O., Mareev V. Yu. Bolnye s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu v rossiyskoy ambulatornoy praktike: osobennosti kontingenta, diagnostiki i lecheniya (po materialam issledovaniya EPOCH-A-O-KhSN) [Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: contingent features, diagnosis and treatment (materials of studies EPOCH-O-XSN)]. *Serdechnaya nedostatochnost – Heart failure*, 2004, No. 5 (1), pp. 4 – 7.

2. Alieva T. A., Kamilova U. K. Otsenka sravnitel'noy effektivnosti bisoprolola i karvedilola na pokazateli beta-adrenoretseptorov i adenilattsiklaznoy aktivnosti membran eritrotsitov u bolnykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu [The comparative effectiveness of bisoprolol and carvedilol on indicators of beta-adrenergic receptors and adenylate cyclase activity of erythrocyte membranes in patients with chronic heart failure]. *Vrach skoroy pomoshchi – Emergency doctor*, 2014, No. 6, pp. 9-12.

3. Aronov D. M., Lupanov V. P. Vtorichnaya profilaktika khronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdtsa [Secondary prevention of chronic ischemic heart disease]. *Lechashchiy vrach – Attending doctor*, 2004, No. 7, pp. 66–70.

4. Aronov D. M. Rol  $\beta$ -adrenoblokatorov v lechenii stabilnoy stenokardii [The role of  $\beta$ -adrenoblockers in the treatment of stable angina]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal – Russian Medical Journal*, 2000, No. 2, pp. 71–77.

5. Babaev F., Volkov V. Ratsionalnaya kombinirovannaya terapiya arterialnoy gipertenzii bisoprololom i amlodipinom [Rational combination therapy of hypertension with bisoprolol and amlodipine]. *Vrach - Doctor*, 2013, No. 3, pp. 28-32.

6. Galin P. Yu., Polyakova O. M. Vybor beta-adrenoblokatora pri lechenii ekstrasistolicheskoy aritmii u bolnykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Selection of beta adrenergic blockers in the treatment of extrasystolic arrhythmias in patients with coronary heart disease]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya – Clinical pharmacology and therapeutics*, 2012, No. 4, pp. 40-43.

7. Grigoreva N. Yu., Belousov D. Yu., Afanaseva E. V., Efremova E. A. Analiz effektivnosti zatrat pri primeneni prepriatov bisoprolola u patsientov so stabilnoy stenokardiey [Cost effectiveness analysis in the use of drugs of bisoprolol in patients with stable angina]. *Consilium medicum*, 2013, No. 5, pp.78-82.

8. Grigoreva N. Yu., Kuznetsov A. N., Kapustina M. V. Opyt primeneniya vysokoselektivnogo beta-adrenoblokatora bisoprolola u bolnykh s ishemicheskoy boleznyu serdtsa, imeyushchikh soputstvuyushchuyu khronicheskuyu bronkholegochnuyu patologiyu [Experience of using highly selective beta-adrenoblocker – bisoprolol in patients with coronary heart disease with concomitant chronic bronchopulmonary pathology]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha – Directory of outpatient physician*, 2013, No. 7, pp.12-14.

9. Davydova S. S. Kardioselektivnyy beta-adrenoblokator bisoprolol v lechenii arterialnoy gipertenzii [Cardioselective beta-adrenoblocker – bisoprolol in the treatment of hypertension]. *Farmateka – Pharmateka*, 2012, No. 17, pp. 98-102.

10. *Diagnostika i lechenie stabilnoy stenokardii. Rossiyskie rekomendatsii. Komitet ekspertov VNOK* [Diagnosis and treatment of stable angina. Russian recommendations. The Committee of Experts All-Russian Scientific Society of Cardiology]. Moscow, 2009. 37 p.

11. *Natsionalnoe obshchestvo po izucheniyu ateroskleroza. Diagnostika i lechenie khronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdtsa* [Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease, the National Society for the Study of Atherosclerosis]. Moscow, 2013. 53p.

12. Zhubrina E. S., Ageev F. T. Beta-adrenoblokatory – vozmozhnosti optimizatsii terapii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v ambulatornykh usloviyakh [Betaadrenoblockers – the possibility of optimizing the treatment of chronic heart failure in outpatient conditions]. *Lechashchiy vrach – Attending doctor*, 2013, No. 3, pp. 80-86.

13. Zadionchenko V., Shekhyan G., Yalymov A. Bisoprolol u bolnykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [Bisoprolol in patients with cardiovascular disease]. *Vrach – Doctor*, 2013, No. 9, pp. 60-65.

14. Karlova N. A., Zolozova E. A., Pshenitsin A. I. Otsenka terapevticheskoy effektivnosti i bezopasnosti originalnogo preparata bisoprolola i ego dzhenerika biprola u bolnykh stabilnoy stenokardiey [Assessment of therapeutic efficacy and safety of the original drug and its generic bisoprolol biprolol in patients with stable angina]. *Kardiologiya – Cardiology*, 2015, No. 1, pp. 23-28.

15. Kirichenko A. A. Bisoprolol i khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost [Bisoprolol and chronic heart failure]. *Farmateka – Pharmateka*, 2014, No. 9, pp. 70-75.

16. Kokurina E. V., Shalnova S. A., Kalinina A. M., Bochkareva E. V. Vtorichnaya profilaktika ishemicheskoy bolezni serdtsa: sovremennyy vzglyad na problem [Secondary prevention of coronary heart disease: a modern view on the problem]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika – Cardiovascular therapy and prevention*, 2004, Vol. 2, No. 6, pp. 81–86.

17. Komissarova S. M., Chakova N. N., Niyazova S. S. Vliyanie polimorfizma gena ADRB1 na effektivnost lecheniya bisoprololom u bolnykh gipertroficheskoy kardiomiopatiey [Effect of polymorphism of gene on treatment efficacy ADRB1 bisoprolol in patients with hy-

peritrophic cardiomyopathy]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya – Clinical pharmacology and therapeutics*, 2012, No. 4, pp. 78-82.

18. Korneeva O. N. Vozможности bisoprolola v terapii serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Features of bisoprolol in treatment of cardiovascular diseases]. *Lechashchiy vrach – Attending doctor*, 2013, No. 3, pp. 107-109.

19. Lupanov V. P. Kardioselektivnyy  $\beta$ -blokator bisoprolol v lechenii bolnykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [Cardioselective  $\beta$ -blocker bisoprolol in patients with cardiovascular disease]. *Consilium Medicum*, Vol. 12, No. 5, pp. 32-38.

20. Metelitsa V. I. *Spravochnik po klinicheskoy farmakologii serdechno-sosudistykh lekarstvennykh sredstv* [Handbook of clinical pharmacology of cardiovascular drugs]. Moscow, BINOM Publ., 2002. 926 p.

21. Mnenie ekspertov Rossiyskogo meditsinskogo obshchestva po arterialnoy gipertonii: znachenie fiksirovannykh kombinatsiy v uluchshenii kontrolya arterialnogo davleniya [Opinion of experts of the Russian Medical Society of hypertension: the value of fixed combinations in improving blood pressure control]. *Sistemnye gipertenzii – Systemic hypertension*, 2013, No. 2, pp. 83-84.

22. Mustafaev I. I., Nurmamedova G. S. Vliyanie monoterapii neivololom, bisoprololom, karvedilolom na sostoyanie vegetativnoy nervnoy sistemy i polovuyu funktsiyu u muzhchin s arterialnoy gipertoniey [Effect of monotherapy with neivololol, bisoprolol, carvedilol on the state of the autonomic nervous system and sexual function in men with hypertension]. *Kardiologiya – Cardiology*, 2013, No. 2, pp. 48-54.

23. Nedogoda S. V. Fiksirovannaya kombinatsiya bisoprolola i amlodipina: novye vozможности antigipertenzivnoy terapii [The fixed combination of amlodipine and bisoprolol: new opportunities of antihypertensive therapy]. *Farmateka – Pharmateca*, 2013, No. 6, pp. 90-96.

24. Nozirov Dzh. Kh. Dinamika rasprostranёnnosti izbytochnoy massy tela sredi selskikh zhiteley Tadjikistana [The dynamics of the prevalence of overweight among rural residents in Tajikistan]. *Zdravooхранenie Tadjikistana – Health care of Tajikistan*, 2013, No. 2, pp. 69-75.

25. Nurmamedova G. S., Mustafaev I. I. Analiz variabёlnosti ritma serdtsa i polovaya funktsiya u muzhchin s arterialnoy gipertoniey pri monoterapii bisoprololom i neivololom [Analysis of heart rate variability and sexual function in men with hypertension in monotherapy with bisoprolol and neivololol]. *Klinicheskaya meditsina – Clinical medicine*, 2012, No. 12, pp. 56-59.

26. Ostroumova O. A. Dolgosrochnaya variabёlnost arterialnogo davleniya – novaya «mishen» dlya antigipertenzivnoy terapii. Sushchestvuyut li razlichiya mezhdu beta-adrenoblokatorami? [Long-term blood pressure variability - a new "target" for antihypertensive therapy. Are there differences between beta-blockers?]. *Kardiologiya – Cardiology*, 2012, No. 10, pp. 58-64.

27. Ostroumova O. D., Guseva T. F., Bondarets O. V. Beta-adrenoblokatory i risk insulta [Beta-adrenoblockers

and the risk of stroke]. *Consilium medicum*, 2013, No. 10, pp.131-135.

28. Ostroumova O. D., Maksimov M. L., Fomina V. M. Bisoprolol – alternativny net [Bisoprolol – there is no alternative]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha - Directory of outpatient physician*, 2013, No. 11, pp.13-17.

29. Ostroumova O. D., Fomina V. M., Polosova T. A. Kombinirovannaya terapiya arterialnoy gipertenzii: optimalnyy podkhod [Combination therapy of hypertension: the best approach]. *Consilium medicum*, 2013, No. 5, pp. 9-14.

30. Perepech N. B., Mikhaylova I. E. Sovremennye  $\beta$ -adrenoblokatory: diapazon svoystv i obosnovanie predpochteniy [Modern  $\beta$ -blockers: a range of properties and study preferences]. *Serditse – Heart*, 2004, No. 3, pp. 130–136.

31. Preobrazhenskiy D. V., Vyshinskaya I. D., Nekrasova N. I. Bisoprolol – vysokoselektivnyy  $\beta$ -adrenoblokator: klinicheskaya farmakologiya i opyt pri lechenii serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Bisoprolol – highly selective  $\beta$ -adrenoblocker: clinical pharmacology and experience in the treatment of cardiovascular diseases]. *Consilium medicum*, Vol. 11, No. 10, pp. 138-143.

32. Protasov K. V., Dzizinskiy A. A., Shevchenko O. P. Antianginalnaya i antigipertenzivnaya effektivnost bisoprolola: sravnenie generika bidop s originalnym preparatom [Antianginal and antihypertensive efficacy bisoprolol: a comparison with the original bidop generic drug]. *Farmateka – Pharmateca*, 2012, No. 17, pp. 57-63.

33. Rahimov Z. Ya. *Perspektivy profilaktiki i kontrolya neinfektsionnykh zabolevaniy v Respublike Tadjikistan na 2013-2023 gg.: Natsionalnaya strategiya Ministerstva zdravookhraneniya i sotsialnoy zashchity naseleniya RT* [Prospects for the prevention and control of noncommunicable diseases in the Republic of Tajikistan for 2013-2023: The National Strategy for the Ministry of Health and Social Protection of Tajikistan]. Dushanbe, VOZ Publ., 2013. 32 p.

34. Romanenko V. V., Romanenko Z. V.  $\beta$ -adrenoblokatory – «zolotoy standart» v lechenii serdechno-sosudistykh zabolevaniy [ $\beta$ -blockers – the "gold standard" in the treatment of cardiovascular diseases]. *Meditsinskie novosti – Medical News*, No. 11, 2009. Available at: <http://www.mednovosti.by/Journal.aspx?type=1>

35. Runikhina N. K., Ushkalova E. A. Primenenie beta-adrenoblokatorov v lechenii arterialnoy gipertenzii u beremennykh [The use of beta-blockers in the treatment of hypertension in pregnant women]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 2012, Vol. 2, No. 8, pp. 75-79.

36. Sidorov A. V. Vliyanie dlitel'nogo vvedeniya beta-adrenoblokatorov na lipidnyy spektr krovi i vyzhivaemost krysa s serdechnoy nedostatochnostyu razlichnoy tyazhesti [Effect of long-term administration beta adrenoblockers on blood lipid profile and survival of rats with heart failure of varying severity]. *Byulleten eksperimental'noy biologii i meditsiny - Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2013, No. 8, pp. 175-178.

37. Sorokina E. A., Koroleva L. Yu., Nosov V. P. Sravnitel'naya kharakteristika effektivnosti dlitel'nogo primeneniya antigipertenzivnykh preparatov pri serdechnoy nedostatochnosti u patsientov s neoslozhnennoy arterialnoy gipertenziyey [Comparative characteristics of the effectiveness of long-term application of antihypertensive drugs in heart failure in patients with uncomplicated hypertension]. *Medit'sinskiy almanakh – Medical almanac*, 2012, No. 4, pp.127-130.

38. Statsenko M. E., Derevyanchenko M. V. Vozmozhnosti primeneniya beta-adrenoblokatorov v lechenii serdechno-sosudistykh zabolevaniy u bolnykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznuyu legkikh [Possibilities of application of beta adrenoblockers in the treatment of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Farmateka – Pharmateca*, 2013, No. 15, pp. 9-15.

39. Statsenko M. E., Derevyanchenko M. V. Mesto beta-adrenoblokatorov v lechenii serdechno-sosudistykh zabolevaniy bolnykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznuyu legkikh [Place of beta adrenoblockers in the treatment of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Kardiologiya – Cardiology*, 2012, No. 12, pp. 57-63.

40. Surkova E. A., Duplyakov D. V. Vliyaniye terapii bisoprololom v perioperatsionnom periode na chastotu razvitiya kardialnykh oslozhneniy vniserdechnykh khirurgicheskikh vmeshatelstv [Effect of treatment with bisoprolol in the perioperative period on the incidence of cardiac complications extracardiac surgery.]. *Kardiologiya – Cardiology*, 2013, No. 9, pp. 56-61.

41. Trukhan D., Lebedev O. I. Izmeneniya organa zreniya pri zabolevaniyakh vnutrennikh organov (okonchanie) [Changes in the body of diseases of internal organs (ending)]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha – Directory of outpatient physician*, 2012, No. 12, pp. 37-40.

42. Fomin V. V., Svistunov A. Beta-blokatory i arterial'naya gipertenziya: sushchestvuyut li nepreodolimyie ogranicheniya? [Beta-blockers and hypertension: Are there insurmountable limitations?]. *Farmateka – Pharmateca*, 2013, No. 9, pp. 8-12.

43. Chazov E. I., Belenkov Yu. N., Borisova E. O. *Ratsional'naya farmakoterapiya serdechno-sosudistykh zabolevaniy: Rukovodstvo dlya praktikuuyushchikh vrachey*. [Rational farmakotherapy of cardio-vascular diseases. Guide for practical physician]. Moscow, Litterra Publ., 2014. 1056 p.

44. Shalaev S. V., Kremneva L. V., Abaturova O. V. Bisoprolol v lechenii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Bisoprolol in treatment of congestive heart

failure]. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal – Ural Medical Journal*, 2012, No. 12, pp. 10-13.

45. Shavarov A. Bisoprolol v lechenii patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [Bisoprolol in treating patients with cardiovascular disease]. *Vrach – Doctor*, 2013, No. 5, pp. 59-64.

46. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, Vol. 60, pp. 164

47. Jeroen Bax Bernard J. et.al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease The Task Force on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*, 2013, Vol. 34 (38), pp. 2949-3003

48. Mancia G., Fagard R. et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2013, Vol. 34 (28), pp. 2159-219.

49. 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. *European Heart Journal*, 2012, Vol. 33, pp. 1787-1847.

**Сведения об авторах:**

**Нарзуллаева Адолат Рахматуллаевна** – и.о. заведующей кафедрой кардиологии с курсом клинической фармакологии ГОУ ИПОвСЗ РТ, к.м.н.

**Шохзодаева Зайнура Олуцаевна** – зав. отделением артериальной гипертензии Областного кардиологического центра, г. Хороз

**Шарипова Фарзона Ибодуллоевна** – больничный ординатор функционального отделения Республиканского клинического центра кардиологии

**Контактная информация:**

**Нарзуллаева Адолат Рахматуллаевна:** тел.: +992918615842; e-mail: adolatmarz@mail.ru