

Бета-адреноблокаторы при хронической сердечной недостаточности – фокус на бисопролол

Н.В.Стуров, Т.В.Ляпунова
Медицинский факультет РУДН, Москва

Современная кардиология прошла долгий путь, прежде чем β -адреноблокаторы (БАБ) заняли прочные позиции в схемах лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Тем не менее, препараты этой группы используются при ХСН недостаточно широко. К средствам с наиболее убедительно доказанной эффективностью при ХСН относится бисопролол (Конкор). Статья посвящена обзору важнейших клинических исследований бисопролола при ХСН.

Ключевые слова: бисопролол, ХСН, клинические исследования.

Beta-blockers in CHF – focus on bisoprolol

N.V.Sturov, T.V.Lyapunova
Medicine Faculty of PFUR, Moscow

Modern cardiology has done a lot to put beta-blockers (BB) in current chronic heart failure (CHF) treatment guidelines as a strong position. However, this group of drugs is used in CHF not enough. Bisoprolol (Concor) belongs to BB with clearly proven efficacy in CHF. The article provides an overview of the major clinical trials of bisoprolol in CHF.

Keywords: bisoprolol, CHF, clinical trials.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) продолжает оставаться важной проблемой кардиологии, являясь, по сути, печальным результатом прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. В РФ распространенность в популяции ХСН I–IV функционального класса (ФК) составляет 7% (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн человек) [1]. По данным североамериканской статистики, ХСН имеет преимущественное распространение (10 случаев на 1000 жителей) среди лиц старше 65 лет. Заболевание является причиной, по крайней мере, 20% госпитализаций среди больных старших возрастных групп [2, 3].

Несмотря на достижения медицины за последние 15 лет, ХСН в развитых странах по-прежнему ассоциируется с тяжелым прогнозом по течению и исходам: риск смерти в течение года колеблется от 5–10% при мягких формах ХСН до 30–40% при тяжелом ее течении [4, 5].

Использование БАБ при ХСН

Сегодня БАБ являются неотъемлемой частью терапии ХСН. Данная группа препаратов довольно гетерогенна и внутри нее у препаратов имеются существенные отличия в фармакологических свойствах (табл. 1). Безусловно, кардиоселективные БАБ должны использоваться наиболее широко.

Преимуществом кардиоселективных ББ является селективность их действия в отношении именно β_1 -адренорецепторов, локализующихся в миокарде, и минимальное воздействие на β_2 -адренорецепторы гладких мышц бронхов и артерий среднего калибра. Такие препараты наиболее предпочтительны к использованию у большинства пациентов, поскольку они лучше переносятся больными и обладают наибольшей доказательной базой в плане эффективности. Наиболее селективным в отношении β_1 -адренорецепторов миокарда из широко применяемых препаратов является бисопролол (см. табл. 1).

Важно помнить о наличии или отсутствии у БАБ внутренней симпатомиметической активности (ВСА), поскольку при наличии таковой пульсурежающее действие препарата выражено слабо или отсутствует вовсе, что нежелательно при лечении кардиологических больных, поскольку урежение ЧСС, по сути, является путем реализации всех благоприятных эффектов БАБ.

Оптимальным считается снижение ЧСС до 50–60 уд/мин, что говорит о достаточной медикаментозной блокаде β_1 -адренорецепторов. Согласно результатам двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в течение первых 3–4 нед лечения у пациентов с артериальной гипертензией I–II ст. на фоне бисопролола в дозе 5–10 мг частота сердечных сокращений (ЧСС) снижается на 7–11 уд/мин [7].

Клинические исследования показали, что использование БАБ при ХСН ведет к снижению смертности на 30% и уменьшению частоты госпитализаций на 40% [8]. Тем не менее, только 20–40% пациентов с ХСН получают БАБ, значительная часть из них – лишь в половинной дозе от рекомендованной целевой [9]. Так, по данным исследования M.J.Calvert и соавт., в общей практике (амбулаторном звене здравоохранения Великобритании), из всех пациентов с ХСН, получающих бисопролол, целевая доза достигается только у 16,7% [10], и отнюдь не всегда это связано с проблемами переносимости (развитие брадикардии и пр.).

Во многом проблема связана с тем, что переносимость БАБ ухудшается с возрастом, поэтому при титровании дозы этих препаратов требуется наиболее тщательный подход и большее количество времени. В целом, сейчас наблюдается рост числа назначений БАБ при первичной диагностике ХСН, что связано с распространением принципов доказательной медицины в повседневную практику. Например, этот показатель в Австралии к 2010 г. увеличился в 5 раз [11].

Сведения об авторе:

Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики РУДН

Ляпунова Татьяна Владимировна – к.м.н., ст. преподаватель кафедры медицинской информатики РУДН

Первое крупное исследование БАБ при ХСН (исследование CIBIS-I)

Длительное время БАБ вообще не использовались при ХСН из-за предубеждения, что эти препараты могут негативно влиять на прогноз этих пациентов за счет отрицательного инотропного и хронотропного действия. Лидирующие позиции при ХСН занимали кардиотонические средства, также как сердечные гликозиды.

Отдельные небольшие работы по успешному использованию БАБ стали появляться с 1975 г. [12]. CIBIS стало первым исследованием, в котором в столь большой выборке было показано позитивное влияние длительной терапии кардиоселективных БАБ на состояние больных с ХСН. Исследование CIBIS с участием бисопролола можно считать одним из концепт-образующих, положивших начало серии еще более крупных исследований и последующего прочного вхождения БАБ в стандарты лечения ХСН.

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CIBIS (n=641) были включены пациенты с ХСН III (95%) и IV (5%) ФК по NYHA; средний возраст составил 60 лет. ФВ левого желудочка должна была быть на момент включения в исследование ниже 40%, ее среднее значение составило 25,4%. У 54,5% пациентов ХСН имела ишемическую природу, у 36,2% пациентов наблюдалась ХСН в результате идиопатической дилатационной кардиомиопатии, у остальных больных ХСН имела клапанную этиологию или развилась в результате артериальной гипертензии.

Целью исследования была оценка влияния бисопролола в целевой дозе 5 мг/сут на смертность больных ХСН при добавлении препарата к стандартной терапии. При отсутствии противопоказаний пациенты получали ИАПФ и диуретики, при наличии особых показаний использовались сердечные гликозиды и антиаритмики. Продолжительность исследования составила около 2 лет, оно проводилось в 9 европейских странах (70 клинических центров) [13].

Исследование CIBIS показало высокую эффективность бисопролола у пациентов с ХСН различной этиологии. В частности, препарат достоверно улучшал функциональное состояние пациентов, в частности, снижал частоту госпитализаций по поводу обострений ХСН и понижал ФК заболевания.

В связи с тем, что в исследование были включены пациенты с выраженной ХСН, крайне низкой ФВ, а также с тем, что целевая доза бисопролола была довольно низкой, не было показано статистически достоверного влияния препарата на общую смертность и, в частности, частоту внезапной смерти. Тем не менее, в CIBIS-I было выявлено довольно значительное снижение сердечно-сосудистой смертности. Сводные результаты исследования CIBIS представлены в табл. 2.

Исследование CIBIS-II

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CIBIS II (n=2647) с участием пациентов с ХСН III (83%), IV ФК (17%) и ФВ менее 35% целевая доза бисопролола была увеличена до 10 мг [14]. Средний возраст пациентов составил 61 год, среднее значение ФВ – 27,55%. 50% больных имели ХСН ишемической природы, 12% – ХСН в результате идиопатической дилатационной кардиомиопатии. Практически все пациенты получали ИАПФ и диуретики. Исследование проводилось в 274 медицинских центрах Западной и Восточной Европы, средняя продолжительность составила 1,3 года. Исследование было остановлено раньше срока в связи с

Конкор®
бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

Сделай первый шаг
к кардиопротекции



Конкор® Кор –
специальная форма для лечения ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹
- Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов^{2,3}
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью⁴

Сокращенная информация по назначению: Конкор®/бисопролол. Регистрационный номер: П N012963/01. Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активное вещество – бисопролола фумарат (2:1) – 5 мг. Дозировки: 2,5 мг*; 5 мг; 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа и свойства:** бета1-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия), хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **Способ применения и дозы:** Конкор® следует принимать один раз в сутки. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. **Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия:** начальная доза составляет 5 мг препарата 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг в сутки. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **Побочные действия:** возможно развитие головокружения, головной боли, депрессии, бессонницы, брадикардия, усиление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН, нарушение AV-проводимости; ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, диарея, запор, мышечная слабость, судороги мышц, бронхоспазм, реакции гиперчувствительности. **Особые указания:** лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. При прекращении лечения дозу следует снижать постепенно. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

* показание ХСН

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8[suppl 11]: 96-9.
3. Van de Ven L. et al. VASA 1994; 23/4: 357-362.
4. Инструкция по применению.

На правах рекламы. Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэз»
119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1.
т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625;
www.bisoprolol.ru; www.nycomed.ru.

Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011

Takeda

NYCOMED

Nycomed: a Takeda Company

Таблица 1. Основные фармакологические свойства БАБ [6]					
Название	β_1 -селективность ($\beta_1: \beta_2$)	Блокада α_1 -рецепторов	BCA	Растворимость в жирах	Период полувыведения, ч
Неселективные ББ					
Пропранолол	– (0,3)	–	–	+++	1–6
Надолол	–	–	–	0	20–24
Соталол	–	–	–	0	7–18
Тимолол	–	–	–	+	4–5
Кардиоселективные ББ					
Ацебутолол	+	–	++	0	8–13
Атенолол	+ (5,7)	–	–	0	6–7
Бетаксолол	+ (7,5)	–	–	++	14–22
Бисопролол*	+ (19,6)	–	–	+	9–12
Метопролол*	+ (6,0)	–	–	+	3–7
Неселективные ББ с дополнительными ВДС					
Лабеталол	--	+	–	+++	6–8
Пиндолол	–	+	+++	+	4
Карведилол*	– (0,6)	+	–	+	7–10
Селективные ББ с дополнительными ВДС					
Целипролол	+	+	+	0/+	6–8
Небиволол*	+	–	–	+	10–30
Примечание. * – препараты, доказавшие эффективность при ХСН в крупных рандомизированных исследованиях (небиволол – у пациентов старше 70 лет); BCA – внутренняя симпатомиметическая активность.					

тем, что довольно быстро были выявлены явные преимущества бисопролола перед плацебо в плане снижения общей смертности и частоты внезапной смерти пациентов с ХСН (табл. 3). Эффективность препарата не зависела от тяжести и этиологии ХСН.

Метаанализ исследований CIBIS и CIBIS II показал, что при добавлении бисопролола к стандартной схеме лечения (ИАПФ, диуретики, по отдельным показаниям – дигоксин и другие препараты) общая смертность (т.е. смертность по любым причинам) у пациентов с ХСН снижалась на 29%, причем эффективность лечения была в равной степени высокой вне зависимости от тяжести заболевания [15]. Основным из факторов успешности терапии пациентов была стабильность их состояния в начале лечения.

Исследование CIBIS-III

Как правило, БАБ при ХСН добавляются к уже назначенным ранее ИАПФ или сартанам. Целью исследования CIBIS-III стал вопрос об эффективности монотерапии бисопрололом (целевая доза 10 мг/сут) в сравнении в монотерапией эналаприлом (целевая доза 10 мг дважды в сутки) в качестве начального лечения ХСН II–III ФК в течение первых 6 мес с последующей комбинацией этих препаратов [16]. В исследование были включены 1010 пациентов старше 65 лет (средний возраст 72,4 года) и ФВ менее 35% (в среднем, 28,8%). У 62,4% пациентов причиной ХСН выступала ИБС, у 36,5% – артериальная гипертензия.

Информация о препарате

ФАРМАКОДИНАМИКА

Селективный β_1 -адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Снижает активность ренина плазмы крови, уменьшает потребность миокарда в кислороде, уменьшает частоту сердечных сокращений (в покое и при нагрузке). Оказывает гипотензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие. Блокируя в невысоких дозах β_1 -адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (угнетает проводимость и возбудимость, замедляет атриовентрикулярную проводимость). При увеличении дозы выше терапевтической оказывает β_2 -адреноблокирующее действие. Общее периферическое сосудистое сопротивление в начале применения препарата, в первые 24 ч, несколько увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов), которое через 1–3 сут возвращается к исходному, а при длительном назначении снижается.

Гипотензивный эффект связан с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет большое значение для больных с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности в ответ на снижение артериального давления (АД) и влиянием на центральную нервную систему (ЦНС). При артериальной гипертензии эффект наступает через 2–5 дней, стабильное действие – через 1–2 мес. Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности мио-

КОНКОР® (Мерк КГаА, Германия)
бисопролол
Таблетки п/о, 5 мг, 10 мг

карда в кислороде в результате урежения ЧСС, незначительного снижения сократимости, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда. Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма и замедлением атриовентрикулярного (AV) проведения (преимущественно в антеградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлениях через атриовентрикулярный узел) и по дополнительным путям. При применении в средних терапевтических дозах, в отличие от неселективных β -адреноблокаторов, оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие β_2 -адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки), и на углеводный обмен, не вызывает задержки ионов натрия (Na^+) в организме.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стенокардии.
- хроническая сердечная недостаточность.

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, Способ применения и дозы, Побочные действия, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Таблица 2. Ключевые результаты исследования CIBIS

Конечные точки	Частота, %		Относительный риск	Изменение абсолютного риска, ‰
	группа биспролола	группа контроля		
Смерть по любым причинам	16,56	20,87	0,79	-43,1
Смерть по любым причинам или госпитализация по любым причинам	27,50	35,83	0,77	-83,3
Госпитализация по поводу обострения ХСН	16,88	25,55	0,66	-86,7
Улучшение ФК по NYHA	21,25	14,95	1,42	+6,3
Сердечно-сосудистая смертность	12,50	18,38	0,68	-58,8

Таблица 3. Ключевые результаты исследования CIBIS

Конечная точка	Частота, %		Относительный риск	Изменение абсолютного риска, ‰
	группа биспролола	группа контроля		
Смерть по любым причинам	11,76	17,27	0,68	-55,2; $p<0,0001$
Смерть по любым причинам или госпитализация по любым причинам	29,24	35,08	0,83	-58,4д
Внезапная смерть	3,62	6,29	0,58	-26,7; $p=0,0011$

Таблица 4. Степень достижения целевых доз БАБ в исследовании CIBIS-ELD

Доза препарат	Количество пациентов, получавших	
	биспролол	карведилол
12,5% от целевой	11%	11%
25% от целевой	25%	22%
50% от целевой	23%	25%
100% от целевой	31%	32%

Результаты исследования показали, что обе стратегии начального (инициального) лечения ХСН в виде монотерапии эналаприлом или биспрололом одинаковы в плане прогноза – осложнения ХСН (госпитализация, смертельный исход) наблюдались в обеих подгруппах пациентов с одинаковой частотой – 36,83% и 35,25% соответственно.

Использование биспролола у пожилых пациентов с ХСН

Не все пациенты получают именно целевые дозы БАБ при ХСН. Особенно остро эта проблема стоит у лиц пожилого возраста в связи с большей частотой развития побочного действия.

С целью изучения переносимости БАБ у пациентов старших возрастных групп с ХСН было проведено двойное слепое исследование CIBIS-ELD ($n=883$, 41 медицинский центр Европы) [17]. В этой работе сравнили биспролол (целевая доза 10 мг/сут) и карведилол (целевая доза 25–50 мг дважды в сутки в зависимости от массы тела). Средний возраст включенных в исследование составил 73 года. 66% пациентов имели ХСН II ФК по NYHA, 30% – ХСН III ФК. Из сопутствующих заболеваний следует отметить наличие инфаркта миокарда в анамнезе (40% пациентов), артериальной гипертензии (83%), сахарного диабета (63%), гиперлипидемии (63%). Большинство пациентов получали ИАПФ или сартаны (85%), диуретики (74%), антиагреганты (66%). Так же обращает на себя внимание высокий процент использования органических нитратов (32%), статинов (39%). Сердечные гликозиды получали 15% больных.

Достигнуть использования целевой дозы биспролола в результате титрования удалось у 31% пациентов, а целевой дозы карведилола – у 32% (табл. 4).

Таким образом, была показана одинаково хорошая переносимость изучаемых препаратов, однако спектр наблюдавшихся осложнений отличался: на фоне биспролола преобладало дозозависимое уменьшение пульса, в то время как для карведилола было характерно выраженное снижение ОФВ₁ (в

среднем на 42 мл). Несмотря на то, что карведилол обладает дополнительными вазодилатирующими свойствами, оба препарата продемонстрировали примерно одинаковую степень воздействия на артериальное давление (снижение -9,3/-4,7 мм рт. ст. для биспролола и -9,5/-4,2 мм рт. ст. для карведилола).

Вторичный анализ исследования CIBIS-ELD показал, что основной причиной, по которой у большинства пожилых пациентов не удалось достигнуть целевых доз БАБ, стала именно развивавшаяся брадикардия. С другой стороны, успешное достижение целевой дозы препарата без значимого снижения пульса могло быть признаком недостаточного ответа сердечно-сосудистой системы на действие препарата. Авторами исследования был сделан вывод, что у пожилых пациентов с ХСН при подборе БАБ следует ориентироваться не на достижение целевой дозы, а на достижение и поддержание целевого уровня ЧСС [18].

Кардиоселективные БАБ, в частности, биспролол, можно использовать при наличии у пациента с ХСН компенсированного сахарного диабета, что было подтверждено в исследовании CIBIS-ELD. Данный факт так же нашел подтверждение при изучении воздействия биспролола на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом типа 2: исследование показало, что препарат не влияет на гликемию, степень альбуминурии и липидный профиль [19].

Заключение

Биспролол (Конкор) является бета-адреноблокатором, обладающим убедительной доказательной базой при ХСН. Эффективность препарата в равной степени высока, независимо от этиологии, тяжести ХСН и возраста пациента. Благодаря высокой кардиоселективности для биспролола не характерно развитие бронхообструктивных осложнений. Препарат не влияет на метаболизм, а именно, не ухудшает контроль гликемии при сахарном диабете и не воздействует на уровень атерогенных липидов.

Литература

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр). М.: 2009.
2. Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update. Circulation. 2006; 113: e85–e151.
3. Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПО-ХА-О-ХСН). Сердечная недостаточность. 2004; 1: 4–7.
4. Massie B.M., Shah N.B. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. Am Heart J. 1997; 133: 703–712.
5. Lonn E., McKelvie R. Regular review: Drug treatment in heart failure. BMJ. 2000; 320: 1188–1192.
6. Стуров Н.В., Кузнецов В.И., Кобыляну Г.Н. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний в общей врачебной практике: Учебно-методическое пособие. М.: РУДН, 2010; 73.
7. Bisoprolol fumarate. DailyMed – Current Medication Information. Available on: <http://dailymed.nlm.nih.gov/>
8. McMurray JJ, Stewart S. Heart failure: epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. Heart 2000;83:596–602.
9. Komajda M., Follath F., Swedberg K. et al. The Euroheart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: Part 2: treatment. Eur Heart J. 2003; 24: 464–474.
10. Calvert M.J., Shankar A., McManus R.J. et al. Evaluation of the management of heart failure in primary care. Fam Pract. 2009; 26 (2): 145–53.

11. Teng T.H., Hung J., Finn J. The effect of evidence-based medication use on long-term survival in patients hospitalised for heart failure in Western Australia. Med J Aust. 2010;192 (6): 306–10.
12. Eichhorn E.J., Hjalmarson A. Beta-blocker treatment for chronic heart failure. The frog prince. Circulation. 1994;90 (4): 2153–6.
13. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. Circulation. 1994; 90 (4): 1765–73.
14. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999; 353 (9146): 9–13.
15. McGavin J.K., Keating G.M. Bisoprolol: a review of its use in chronic heart failure. Drugs. 2002; 62 (18): 2677–96.
16. 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.
17. Dünge H.D., Apostolovic S., Inkrot S. et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. Eur J Heart Fail. 2011; 13 (6): 670–80.
18. Gelbrich G., Edelmann F., Inkrot S. et al. Is target dose the treatment target? Uptitrating beta-blockers for heart failure in the elderly. Int J Cardiol. 2012; 155 (1): 160–6.
19. Wai B., Kearney L.G., Hare D.L. et al. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. Cardiovasc Diabetol. 2012; 11 (1): 14.

Календарный план мероприятий непрерывного повышения квалификации медицинских работников на 2012 год

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

II полугодие 2012

6 июня	Ежегодная конференция «Актуальные вопросы офтальмологии» <i>Руководитель:</i> Чл.-корр. РАМН С.Э.Аветисов, главный специалист по офтальмологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН
10 сентября	Ежегодная конференция «Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения с позиций доказательной медицины» <i>Руководитель:</i> Профессор О.Н.Минушкин, главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ
12–14 сентября	Первый Российский мастер-класс «Хирургическое лечение храпа и синдрома обструктивного апноэ сна» <i>Руководитель:</i> Профессор А.С.Лопатин, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» МЗиСР РФ Место проведения: Университетская больница №1, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» МЗиСР РФ, ул.Большая Пироговская, 6/1
4 октября	Ежегодная конференция, приуроченная к Всемирному дню борьбы с болезнью Альцгеймера «Проблемы психического здоровья пожилых пациентов» <i>Руководитель:</i> Академик РАМН А.С.Тиганов, главный психиатр Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научный центр психического здоровья» РАМН
12 октября	Ежегодная конференция «Генитальные инфекции и патологии шейки матки» <i>Руководитель:</i> Профессор В.Н.Прилепская, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.акад.В.И.Кулакова» МЗиСР РФ
9 ноября	Ежегодная конференция «Сахарный диабет II типа и метаболический синдром» <i>Руководитель:</i> Профессор А.М.Мкртумян, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ЛФ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» МЗиСР РФ
23 ноября	Ежегодная конференция «Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» <i>Руководитель:</i> академик РАМН В.И.Покровский, главный инфекционист Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, профессор А.В.Девяткин, главный врач инфекционного корпуса ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента
19 декабря	Ежегодная конференция «Диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проблемы и решения» <i>Руководители:</i> Профессор Б.А.Сидоренко, заместитель главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ; профессор С.Н.Терещенко, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗиСР РФ
Исп. Полуянова Л.А., руководитель научно-информационного отдела ФГБУ «УНМЦ»,	
Техническая поддержка – 000 «МедЗнания» 8(495)614-40-61, ф. 8(495)614-43-63	
Подробная программа – на сайте www.medq.ru	
Адрес проведения мероприятий: уточнять на сайте или по указанным телефонам	