

Кардиоселективные бета-блокаторы при лечении артериальной гипертонии, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа

А.М. Шилов¹, А.Ш. Авшалумов², А.О. Осия¹,
В.Б. Марковский², Е.Н. Синицина², Д.А. Грязнов¹

¹Московская Медицинская Академия
им. И.М. Сеченова

²Клиника Московского института
Кибернетической Медицины

Артериальная гипертензия (АГ) в экономически развитых странах относится к числу наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний среди социально-значимого взрослого населения с высоким риском поражения органов мишеней: мозговые инсульты, инфаркт миокарда, первичный нефросклероз, ретинопатия. За последние 10–15 лет во взглядах ведущих специалистов в области кардиологии на патофизиологию, диагностику и лечение АГ произошли весьма существенные изменения, которые были отражены в Европейских Рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2007 г.). Окончательно признана полигенность эссенциальной АГ, что означает необходимость её рассмотрения не только как болезни хронически повышенного АД, но и как сложный комплекс взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений [1, 2, 6–9, 15].

АГ в общей популяции населения регистрируется в 40 % наблюдений, а у больных СД наблюдается в 2,5 раза чаще – в 90 %. По данным И.И. Дедова с соавт., в России СД страдает более 13 млн человек (около 11 % населения страны), из них 90 % страдают СД 2 типа. По прогнозам ВОЗ, количество больных СД к 2025 г. во всем мире превысит 300 млн человек, причём на долю СД 2 типа будет приходиться от 92 до 97 % всех случаев заболевания, что придаст ему характер пандемии. Избыточная масса тела – сопутствующая компонента СД 2 типа, ассоциированного с АГ. В Фрамингемском исследовании было показано, что каждые 4,5 кг избыточной массы тела увеличивают систолическое АД на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин. Также документировано, что АГ в 5 раз увеличивает смертность среди больных СД, у пациентов с АГ и СД смертность в 47 раз выше, чем у пациентов без АГ и без СД. Примерно у 20 % больных СД 2 типа причиной АГ является диабетическая нефропатия.

Современную кардиологию невозможно представить без препаратов группы β-адреноблокаторов, которых в настоящее время известно более 30 наименований. За последние 50 лет клинической практики β-адреноблокаторы заняли прочные позиции в профилактике осложнений и в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: АГ, ИБС, ХСН, метаболический синдром (МС). Традиционно в неосложнённых случаях медикаментозное лечение АГ начинают с β-адреноблокаторов и диуретиков, снижающих риск развития ИМ, нарушения мозгового кровообращения и внезапной кардиогенной смерти.

Гетерогенность этиологии и механизмов формирования высоких цифр АД в настоящее время общепринята клиницистами-кардиологами. Однако общепринятая модель патогенеза АГ недостаточно учитывает вклад нарушений реологических свойств крови, определяемых углеводно-белково-липидным составом (гипергликемия, гиперфибринемия, атерогенная дислипидемия) и функциональным состоянием форменных элементов крови (тромбоциты, эритроциты, лейкоциты) в формировании высоких цифр АД, как интегрального показателя нарушений центральной и периферической гемодинамики.

Ожирение признано неинфекционной эпидемией конца XX – начала XXI веков из-за широкой распространённости среди населения, особенно в странах с развитой экономикой, высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ранней инвалидизацией больных и преждевременной смертностью. Сегодня в мире наблюдается настоящая эпидемия – 30 % населения Земли страдают ожирением, не включая тех, кто имеет просто избыток массы тела. Ожирение это не только избыточный объём жировой ткани, обладающий тенденцией к прогрессированию в отсутствие специфической терапии, но и сложный комплекс метаболических нарушений. Отечественных клиницистов также волновал вопрос ожирения и сопутствующих заболеваний. В 1930 годах Г.Ф. Ланг указывал на связь АГ с СД и ожирением: «Гипертензия наблюдается часто у лиц, которые в силу социального и экономического положения и связанных с ними привычками едят много, злоупотребляют алкоголем, много курят и ведут сидячий образ жизни. Необходимо подчеркнуть, что в большинстве случаев эти факторы действуют не в отдельности, а совместно» [6].

Основными причинами роста ожирения принято считать изменение образа жизни современного человека в сторону потребления избытка высококалорийной пищи и дефицит физической активности, произошедшие среди населения высокоразвитых индустриальных стран за последние десятилетия. Лидером по распространённости ожирения является США. В России, по данным НИИ питания РАМН от 2005 года, 55 % россиян имеют избыточную массу тела, из них 22 % страдают ожирением.

Одним из важных результатов исследования регистра REACH (REduction of Aterotrombosis for Continued Health), основанного на включении 63 857 пациентов из 44 стран, – высокая распространённость избыточной массы тела и ожирение, особенно в странах Северной Америки. Распространённость ожирения, по данным измерения ИМТ, коррелирует с частотой ожирения, диагностируемого на основании увеличения окружности талии (ОТ) [6, 12].

Диагностика типа ожирения основывается на определении соотношения ОТ и обхвата бедер (ОБ). Абдоминальный тип ожирения – ОТ/ОБ > 1,0 для мужчин и более 0,85 для женщин. Более удобным и простым методом диагностики абдоминального

Таблица 1. Распределение факторов риска в связи с развитием инфаркта миокарда (Yusuf S. и соавт. Lancet. 2004; 364: 937–952)		
Факторы риска	Группа контроля, %	Группа с ИМ, %
Липиды	20,0	33,5
Курение	26,8	45,2
Диабет	7,5	18,4
Гипертензия	21,9	39,0
Абдоминальное ожирение	33,3	46,3
Гиподинамия	19,3	14,3
Алкоголь	24,5	24,0

ожирения (АО) служит измерение ОТ. По результатам мета-регрессивного анализа 15 проспективных исследований, посвящённых СД 2 типа, ассоциированного с АГ, была выявлена достоверная связь между ОТ/ОБ, ОТ и риском возникновения ССЗ: каждый лишний сантиметр талии увеличивает риск ССЗ на 2 %, а при повышении ОТ/ОБ на 0,01 риск ССЗ возрастает на 5 %. Являясь одним из главных модифицируемых факторов риска развития ССЗ, ожирение способствует быстрому прогрессированию заболеваний ССС, их более тяжёлому течению и высокой частоте развития осложнений. По данным исследования INTERHEAT (15 000 лиц с ИМ и 15 000 – группа контроля из 52 стран), АО является независимым фактором риска развития ИМ (табл. 1).

У мужчин и женщин повышение массы тела часто сопровождается повышением артериального давления, сопряжённого с активацией симпатического тонуса и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), с задержкой натрия и жидкости, увеличением объёма циркулирующей крови (ОЦК), вызванных развитием резистентности к инсулину (ИР), нарушением уровней липидов плазмы в сторону атерогенной дислипидемии. Эти изменения имеют тенденцию к прогрессированию при дефиците эстрогенов, гормонов щитовидной железы. Таким образом, ожирение – один из факторов метаболических нарушений, которые приводят к развитию артериальной гипертензии.

В последние годы в центре внимания находится проблема лечения пациентов с АГ сочетающейся с метаболическими нарушениями со стороны липидного и гликемического профилей. Важным решением этой проблемы является использование вместо неселективных β-блокаторов и тиазидных

диуретиков метаболически нейтральных кардиоселективных блокаторов β-адренорецепторов у «проблемных» пациентов с АГ. Выбор антигипертензивной терапии у больных АГ сложен. Он обусловлен необходимостью исключения препаратов, оказывающих неблагоприятные воздействия на процессы метаболизма глюкозы и липидов. Одновременно, лекарственные средства должны обладать нефро-, кардио- и сосудистопротективными эффектами.

Современное представление на ведение пациентов с ССЗ, в т. ч. больных АГ, предусматривает многофакторный метод лечения, направленный не на один или несколько, а на все существующие факторы риска (ФР) у конкретного пациента. Такой подход диктует необходимость совместного применения препаратов с различной фармакологической направленностью (плейотропные эффекты), что создаёт определённые трудности в достижении необходимого терапевтического эффекта. Появление в распоряжении практикующего врача препарата с плейотропными свойствами (сочетание одновременного воздействия на различные ФР) будет способствовать повышению приверженности пациентов лечению.

Всё вышеизложенное мотивировало проведение данного исследования для оценки метаболической нейтральности и терапевтической эффективности кардиоселективного β-блокатора – препарата Бисогамма® (Wörwag Pharma, Германия) у больных АГ.

Материал, методы обследования и результаты лечения

В клиническое обследование были включены 96 пациентов с АГ I–II степени (из них 52 мужчин, 44 женщины) в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст по группе составил $32,4 \pm 3,5$ года), у 76 пациентов (79,2 %) ИМТ ≥ 25 кг/м² и в среднем по группе составил $31,2 \pm 1,3$ кг/м². По исходным демографическим и антропометрическим данным подгруппы мужчин и женщин с АГ не различались между собой (табл. 2).

Всем больным, включённым в программу исследования, до и после лечения проводилось суточное мониторирование АД и ЭКГ на бифункциональном мониторе Card(X)plore. У всех наблюдаемых

Информация о препарате

ФАРМАКОДИНАМИКА

Бисопролол является селективным бета-адреноблокатором, обладает избирательностью действия на бета1-адренергические рецепторы без внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующих свойств.

В зависимости от тонуса симпатической системы уменьшает частоту и силу сердечных сокращений, замедляет атриовентрикулярную проводимость, снижает выделение ренина почками. Тормозит активность бета2-адренергических рецепторов и незначительно уменьшает тонус гладкой мускулатуры.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приёме внутрь из желудочно-кишечного тракта всасывается более 90 % бисопролола. Пища не влияет на всасывание препарата. Во время первого прохождения через печень метаболизируется до 10 % введённой дозы. Связывается белками плазмы крови до 30 %. Выводится двумя равноценными путями (50 % превращается в печени в неактивные метаболиты, другие 50 % выводятся почками в неизменённом виде). Период полувыведения бисопролола 10–12 часов. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–3 часа.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия;

БИСОГАММА® (Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко КГ)

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг; 10 мг

Ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стенокардии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозировка препарата вначале должна быть низкой и возрастать постепенно. В каждом отдельном случае она назначается индивидуально в соответствии с показателями пульса и терапевтическим эффектом.

Таблетку принимают, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, утром натощак.

Начальная доза составляет 5 мг в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг в сутки. Максимальная доза может достигать 20 мг/сутки. У пациентов с выраженными нарушениями функции почек максимальная суточная доза – 10 мг.

Продолжительность лечения не ограничена по времени и зависит от вида и тяжести заболевания. Не рекомендуется резкая отмена препарата.

Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

Разделы: Противопоказания, Беременность и период лактации, Побочное действие, Дозирование при печёночной или почечной недостаточности, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению.

(бисопролол гемифумарат)

Бисогамма

Кардиоселективный бета-адреноблокатор



С подходом к каждому сердцу!



PHARMA

www.woerwagpharma.ru

Таблица 2. Демографические и антропометрические данные в зависимости от пола пациентов АГ		
Показатели	Мужчины (n = 52)	Женщины (n = 44)
Средний возраст, лет	31,9 ± 3,4	33,0 ± 4,1
САД, мм рт. ст.	153,4 ± 3,2	156,5 ± 4,1
ДАД, мм рт. ст.	95,9 ± 2,9	97,8 ± 3,1
ИМТ, кг/м ²	30,2 ± 1,2	32,4 ± 1,5
ОТ/ОБ	0,97 ± 0,09	0,94 ± 0,12

пациентов с АГ до, после 4-недельной (выписка из стационара) и 4-месячной терапии (амбулаторно) исследовали липидный спектр (с расчётом индекса атерогенности – ИА = [ОХ – Х ЛПВП]/Х ЛПВП) и углеводный профиль крови (глюкоза натощак), оценивали агрегационную активность тромбоцитов (ААТр), электрофоретическую подвижность эритроцитов (ЭФПЭ).

Кардиоселективный β₁-блокатор – Бисогамма® применялся в качестве монотерапии по нарастающей схеме в зависимости от клинического эффекта от 2,5 мг до 10,0 мг однократно в сутки в течение 4 месяцев у 59 пациентов с АГ (средняя суточная доза составила 7,2 ± 0,9 мг), у 37 больных АГ с сопутствующим дефицитом магния (Mg²⁺ в волосах < 17,0 мкг/кг) к гипотензивной терапии (средняя суточная доза препарата Бисогамма® составила 6,1 ± 0,6 мг) был добавлен Магнерот® 2 г/сут.

Результаты исследования до и после лечения (через 4 месяца) представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, к концу контрольной точки исследования САД снизилось (статистически достоверно – $p < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем на 11,7 %, ДАД уменьшилось на 13,1 % ($p < 0,01$), т. е. через 4 месяца лечения в среднем по группе были достигнуты целевые уровни давления (САД – 136,7 ± 4,8, ДАД – 84,1 ± 2,9 мм рт. ст.).

Следует отметить, что при лечении больных АГ II ст. с дефицитом магния (Mg²⁺ в волосах – 13,2 ± 1,4 мкг/кг) препаратом Бисогамма® в дозе от 5 до 7,5 мг в сутки (средняя суточная доза – 6,1 ± 0,6 мг) в сочетании с препаратом Магнерот® (до 2 г в сутки) практически в 90 % наблюдений привело к снижению диастолического давления в среднем на 15,6 ± 6,5 мм рт. ст.

Нормализация липидного профиля у больных АГ на фоне лечения препаратом Бисогамма® подтверждается результатами наших наблюдений: индекс атерогенности (ИА) в целом по группе снизился на 11 % ($p < 0,05$), преимущественно за счёт его уменьшения на 14 % в подгруппе больных с ИА > 2,5 (от 3,5 ± 0,16 до 3,01 ± 0,12, $p < 0,01$). Нормализация ИА обусловлена увеличением ХС ЛПВП на 29,7 %, снижения концентрации триглицеридов на 12,4 % и ХС ЛПНП на 34,5 % ($p < 0,001$). Аналогичная динамика получена в исследованиях других авторов [7,

8, 10], что указывает на преимущество бисопролола – кардиоселективного β-блокатора в лечении АГ (антиатерогенная метаболическая направленность), перед другими β-адреноблокаторами, которые способствуют изменению липидного профиля в сторону атерогенности. За период 6-месячного наблюдения не было выявлено случаев изменений углеводного уровня крови в сторону его патологического увеличения или уменьшения. Метаболическая нейтральность препарата Бисогамма® (отсутствие «атерогенного и диабетогенного» эффекта) делает его ведущим в программе лечения СД 2 типа, ассоциированного с АГ и метаболическим синдромом.

Помимо непосредственного гипотензивного эффекта через снижение минутного объёма сердца (МОС) и симпатического тонуса, Бисогамма® оказывает положительное влияние на реологические параметры крови: снижает агрегационную активность тромбоцитов (ААТр) и повышает эластичность мембран эритроцитов, что документировано их электрофоретической подвижностью.

После проведённого лечения ААТр снизился на 24,8 % (через 4 месяца) и на 31,8 % (через 6 месяцев) по сравнению с исходными величинами; ЭФПЭ последовательно увеличилась на 17,4 % и на 19,7 %. Увеличение ЭФПЭ к концу исследования на 19,7 % суммарно по всей группе больных АГ на фоне лечения препаратом Бисогамма® возможно опосредовано через нормализацию липидного профиля в сторону антиатерогенности. Известно, что нарушения липидного состава эритроцитарных мембран является одной из причин снижения способности эритроцитов к деформации, а, следовательно, к нарушению их подвижности и, в целом, текучести крови, что способствует повышению ПСС и АД. Снижение агрегационной активности тромбоцитов к концу исследования на 31,8 % суммарно по всей группе, косвенно свидетельствует о наличии в тромбоцитарной мембране β-адренорецепторов. Использование β-адреноблокаторов при лечении АГ оказывает эффект «успокоения» тромбоцитов, делая их нечувствительными к катехоламинам, что подтверждается результатами исследования ряда авторов и нашими наблюдениями. [4, 10, 12].

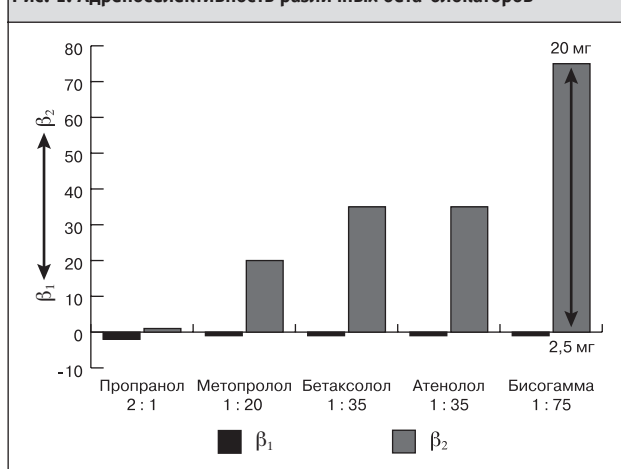
Обсуждение результатов лечения

В настоящее время многие страны мира переходят на использование генериковых препаратов для улучшения показателей фармакоэкономики – современной науки о возможностях качественного лечения большего числа пациентов за счёт выверенного экономического подхода к терапии. Генерик, выполненный по стандартам GMP, в соответствии со строгим контролем качества является удачной бюджетной альтернативой при использовании лекарственных препаратов для широких слоев населения. Особое внимание заслуживают компании, осуществляющие бренди́рование генериков, обеспечивая тем самым их узнаваемость, а значит, имеющие все основания и способные отвечать за высокое качество таких препаратов. Препараты из группы β-блокаторов отличаются друг от друга по наличию или отсутствию кардиоселективности, внутренней симпатической активности, мембраностабилизирующих, вазодилатирующих свойств, растворимости в липидах и воде, влияния на агрегацию тромбоцитов, по продолжительности действия и путям выведения.

Общеизвестно, что применение кардиоселективных β-адреноблокаторов в лечении АГ направлено на уменьшение МОС за счёт отрицательного хронотропного и инотропного эффектов, т. е. уменьшение ударного объёма (УО) и ЧСС, т. к. МОС = УО × ЧСС; ингибирование продукции ренина и, как следствие,

Таблица 3. Динамика АД, липидного и гликемического спектров крови, ААТр и ЭФПЭ после 4 месяцев лечения больных АГ		
Показатели	До лечения	После лечения
САД, мм рт. ст.	154,8 ± 5,2**	136,7 ± 4,8**
ДАД, мм рт. ст.	96,8 ± 3,8**	84,1 ± 2,9**
ИМТ, кг/м ²	31,2 ± 1,3	30,9 ± 0,9
Глюкоза натощак, моль/л	6,3 ± 0,42*	5,46 ± 0,21*
≤ 5,5 (29 пациентов)	5,29 ± 0,15	5,1 ± 0,19
> 5,5 (67 пациентов)	6,7 ± 0,18**	5,6 ± 0,17**
Индекс атерогенности (ИА)	3,2 ± 0,29*	2,85 ± 0,28*
≤ 2,5 (23 пациента)	2,2 ± 0,15	2,3 ± 0,16
> 2,5 (73 пациента)	3,5 ± 0,16**	3,01 ± 0,12**
Mg ²⁺ в волосах, мкг/кг	16,2 ± 1,5	17,4 ± 1,4
≥ 17,0 (59 пациентов)	18,1 ± 0,9	17,9 ± 0,5
< 17,0 (37 пациентов)	13,2 ± 1,4*	16,7 ± 1,1*
ААТр, %	67,4 ± 4,9***	47,2 ± 4,3***
ЭФПЭ, мкм/см/сек ⁻¹ /В ⁻¹	0,862 ± 0,012**	1,095 ± 0,017**
Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$		

Рис. 1. Адrenоселективность различных бета-блокаторов



снижение уровня ангиотензина II; ослабление центральных адreнергических влияний за счёт блокады пресинаптических адренорецепторов.

Важная роль среди эффектов β-адреноблокаторов – подавление прямых кардиотоксических воздействий катехоламинов за счёт снижения их выброса из нейронов, через блокаду пресинаптических β-адренорецепторов. На фоне гипотензивного эффекта β-адреноблокаторы оказывают кардиопротективное действие через ингибирование апоптоза кардиомиоцитов, активируемое β-адренергическими путями. Этот же механизм β-адреноблокаторов способствует снижению агрегации тромбоцитов, увеличению подвижности эритроцитов, предотвращает разрывы атеросклеротических бляшек и, как следствие, тромбообразование, что лежит в основе развития острого коронарного синдрома (ОКС).

Бисопгамма® – брэндовое название генерика бисопролола. Бисопгамма® (бисопролол) – высокоселективный β₁-адреноблокатор, не обладающий внутренней симпатомиметической активностью, с длительным периодом полувыведения (10–12 ч), его кардиоселективность составляет 1/75 (β₂/β₁) (рис. 1). В терапевтически рекомендуемых дозах (от 2,5 до 20 мг) препарат почти не проявляет антагонистической активности в отношении β₂-адренорецепторов и поэтому не вызывает таких метаболических эффектов, как гипергликемия, дислипидемия или гипокалиемия, не оказывает ангиоспастического влияния на периферические артерии, не вызывает бронхоспазм.

Фармакокинетической особенностью препарата Бисопгамма® (бисопролол) как кардиопротектора является его высокая биодоступность (> 90 %) и растворимость одновременно в липидах и в воде (амфифильность), что обуславливает двойной путь элиминации – через печень и почки, не требует коррекции терапевтической дозы при заболевании этих органов. Фармакокинетика препарата Бисопгамма® не зависит от патологических изменений белкового состава плазмы крови, например при повышении концентрации кислых β₁-гликопротеидов, т. к. только 30 % активного вещества в крови связано с белком плазмы.

Бисопгамма® (бисопролол) при длительном применении не влияет на уровни фракций атерогенного холестерина (триглицериды, ХС ЛПНП). В исследовании (в течение 13 месяцев) среди больных АГ, которые получали бисопролол в суточной дозе от 5–10 мг, не было зарегистрировано статистически достоверных изменений содержания ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП в сторону атерогенности [12–15].

Последние годы клинической практики характеризуются повышенным вниманием к изучению процессов агрегации тромбоцитов, эластичности и

подвижности эритроцитов в сопоставлении с плазменными компонентами крови у больных с АГ [4, 10]. Имеются данные, что под влиянием β-адреноблокаторов снижается агрегационная активность тромбоцитов (ААТр) и увеличивается подвижность эритроцитов за счёт улучшения эластичности мембраны. β-адреноблокаторы уменьшают проницаемость мембран клеточных элементов крови для Na⁺ и Cl⁻ со снижением внутриклеточной концентрации Ca²⁺. Подобная динамика электролитов способствует улучшению морфофункциональных характеристик тромбоцитов и эритроцитов, что суммарно улучшает кровоток на уровне резистивных артериол и капиллярного русла [3, 5]. В наших исследованиях при лечении больных с АГ препаратом Бисопгамма® зарегистрировано снижение ААТр на 30,0 % с одновременным увеличением подвижности эритроцитов на 27 %, что также внесло свой вклад в снижение САД и ДАД соответственно на 11,7 % и 13,1 %.

Таким образом, всё вышеизложенное: данные литературы и результаты исследования, представленные в данной статье, свидетельствуют о многокомпонентном гипотензивном эффекте препарата Бисопгамма® с метаболической нейтральностью, что позволяет рекомендовать данный кардиоселективный β-блокатор при лечении больных АГ, сочетающейся с ожирением, нарушениями липидного и гликемического профилей сыворотки крови. Одновременно Бисопгамма® обладает кардиопротекторным эффектом, что чрезвычайно актуально в комплексном лечении метаболического синдрома, составляющими компонентами которого являются СД 2 типа и АГ.

Литература

1. Арабидзе Г.Г. Принципы лечения артериальной гипертензии. Место антагонистов кальция. «Кардиология 99». Труды первого международного научного форума. 1999; 54–57.
2. Ерофеева С.Б., Белоусов Ю.Б. Место β-адреноблокатора Бисопролола в лечении артериальной гипертензии // Фарматека. 2004; 6: 23–26.
3. Евдокимова М.А., Затеищikov Д.А. Место селективного бета-адреноблокатора Конкора (Бисопролола) в лечении ишемической болезни сердца // Фарматека 2005; 10: 21–26.
4. Задюнченко В.С., Богатырева К.М., Станкевич Т.В. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и реологические свойства крови при лечении атенололом больных гипертонической болезнью // Кардиология. 1993; 3: 40–44.
5. Кириченко А.А. Место бисопролола в терапии артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца // Фарматека. 2009; 8: 10–17.
6. Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. 2007. Москва. Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.
7. Марцевич С.Ю. β-Адrenоблокаторы в лечении гипертонической болезни – роль бисопролола (Конкор) // РМЖ. 2005; 15: 10: 25–28.
8. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром. Возможности диагностики и лечения (Подготовлено на основе Рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома). 2008; 1–16.
9. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Брель У.А. и др. Возможности коррекции факторов риска у больных артериальной гипертензией на фоне ожирения // Лечащий врач 2008; 4: 91–92.
10. Beteridge D.J. The interplay cardiovascular risk factors in the metabolic syndrome and type 2 diabetes // European Heart Journal (Supplements G). 2004; 6: 3–7.
11. Fogari R., Zoppi A., Tettamanti F. et al. β-blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990; 16: Suppl. 5: 76–80.
12. Koning L., Merchant A.T., Pogue J. and all. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies // European Heart Journal. 2007; 28: 7: 850–856.
13. Leopold G. Bisoprolol: pharmacokinetic profile. Reviews in Contemporary // Pharmacotherapy. 1997; 8: 35–38.
14. Mengden Th., Vetter W. The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension // Reviews in Contemporary Pharmacotherapy. 1997; 8: 55–67.
15. Steg P.G. Регистр REACH: глобальная оценка атеротромбоза у амбулаторных пациентов в стабильном состоянии // Ишемическая болезнь сердца. 2007; 3: 2–3.