

НЕСМОТЯ НА КРИТИКУ, БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ОСТАЮТСЯ ПРЕПАРАТАМИ ВЫБОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.И. Маколкин
ММА им.И.М. Сеченова, Москва

Обсуждаются проблемы, связанные с применением β -адреноблокаторов (БАБ) при эссенциальной артериальной гипертензии (АГ); в частности, рассматриваются возможности использования этих препаратов у лиц с множественными метаболическими факторами риска, включая метаболический синдром и его компоненты. Подчеркивается, что высококардиоселективные БАБ, такие как бисопролол, лишены негативных побочных эффектов БАБ первого поколения и могут широко использоваться при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ. Приводятся результаты многочисленных клинических исследований, подтверждающих высокую антигипертензивную эффективность бисопролола и благоприятный профиль его безопасности, в т. ч. у больных с нарушениями углеводного обмена и бронхообструктивной патологией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, β -адреноблокаторы, бисопролол

Как известно, эссенциальная артериальная гипертензия (АГ; гипертоническая болезнь) ассоциируется со сложной картиной структурных изменений сердечно-сосудистой системы, что выражается в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и изменении его формы (ремоделировании), утолщении стенок крупных артерий, ремоделировании небольших мышечных артерий (что приводит к увеличению отношения “стенка/просвет”), уменьшении количества и удлинении небольших артерий и артериол (феномен “рарефикации”), а также нарушении микроциркуляторного русла. Одни из них связаны с начальными стадиями развития АГ, другие являются адаптивной реакцией на возникшие изменения гемодинамики.

Клиницистам давно известно, что у лиц, длительно страдающих АГ, с гораздо большей частотой (по сравнению с лицами, имеющими нормальные показатели артериального давления – АД) развиваются инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт, изменения сосудов глазного дна и хроническая почечная недостаточность. Еще в достаточно раннем исследовании HDFP [1] при 5-летнем наблюдении за 10 940 больными (в возрасте 30–69 лет) с диастолическим ДАД > 90 мм рт. ст., получавшими “систе-

матическое” лечение “старыми” препаратами по т. н. ступенчатой схеме (хлорталидон или триамтерен, резерпин или метилдопа, гидралазин, гуанетидин), показано снижение смертности от всех сердечно-сосудистых заболеваний на 17 % по сравнению с больными, леченными “обычным” методом. Повторное обследование спустя 12 лет показало, что ГЛЖ в группе “систематически” леченных была менее выраженной.

Ситуация в лечении АГ изменилась в лучшую сторону с появлением эффективных антигипертензивных препаратов – диуретиков и β -адреноблокаторов (БАБ).

Как известно, БАБ представляют собой достаточно большую группу лекарственных препаратов, основной механизм действия которых состоит в блокаде адренорецепторов, что препятствует действию на них медиатора (норадреналина), а также циркулирующих в крови катехоламинов. БАБ в качестве антигипертензивных препаратов были включены в международные (ЕОК/ЕОГ 2003, JNS-7) и отечественные рекомендации (второй пересмотр, 2004), посвященные диагностике и лечению АГ. Эти препараты нашли свое место и в последней редакции ЕОК/ЕОГ (2007), посвященной диагностике и лечению эссенциальной АГ [2], а также в оте-

чественных рекомендациях (третий пересмотр, 2008) [3].

Исторически один из первых препаратов группы – пропранолол, сразу получил широкое распространение. Пропранолол – неселективный короткодействующий препарат, не обладающий вазодилатирующим эффектом, оказался весьма эффективным при лечении АГ, стабильной формы ИБС, суправентрикулярных нарушений ритма.

Однако со временем выявились некоторые негативные его свойства, к которым относились:

- неблагоприятное влияние на показатели углеводного обмена у больных сахарным диабетом (СД);
- отрицательное влияние на липидный обмен;
- невозможность использования при заболеваниях периферических артерий, синдроме Рейно;
- усиление уже имеющейся обструкции дыхательных путей (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких);
- снижение мозгового кровотока у пожилых лиц;
- возможное развитие эректильной дисфункции.

Эти свойства пропранолола, а также пиндолола и окспренолола (препараты первой генерации, блокирующие не только β_1 -, но и

β₂-адренорецепторы) не позволяли применять их при АГ, если у больных имелось что-либо из вышеперечисленного. Все это обусловило дальнейшее совершенствование БАБ, и их II поколение было уже представлено высококардиоселективными препаратами, перечень которых весьма обширен: это метопролол (тарtrat и сукцинат), биспролол, бетаксоллол, а также весьма распространенный в мире водорастворимый атенолол, который по неясным причинам в литературе стал рассматриваться как классический представитель этой группы препаратов. Некое объяснение этому факту косвенно содержится в письме Gifford R.W. (The Cleveland Clinic Foundation) редактору журнала JAMA. Автор письма полагает [4], что существует равенство атенолола и метопролола, коль скоро они являются кардиоселективными препаратами без внутренней симпатомиметической активности (однако при этом не обращается внимания на различия в фармакокинетике атенолола и метопролола). Вероятно, бытовавшее в то время подобное мнение и привело к тому, что атенолол впоследствии стал использоваться в качестве препарата сравнения в крупных клинических испытаниях других антигипертензивных средств (антагонистов кальция, ингибиторов АПФ [иАПФ], блокаторов рецепторов к ангиотензину II). На основе результатов больших многоцентровых исследований (MRC I, MRC Old, IPPPSH, HER, HAPPHY, LIFE, ELSA, INVEST, ASCOT-BPLA, STOP, STOP-2 и др.) формировалось мнение о нецелесообразности применения БАБ (а конкретно, атенолола) у больных АГ, особенно у тех, у кого отсутствовали поражения органов-мишеней (прежде всего поражение коронарного русла). Отметим, что во всех этих исследованиях использовались пропранолол, пиндоллол, окспренолол и атенолол. Выражением вышеуказанного мнения стала публикация в 2004 г. в журнале Lancet статьи Carlberg B., Samuelsson O. и Lindholm L.H. [5] под весьма красноречивым названием (“Атенолол при артериальной гипер-

тензии: лучший выбор?”). Авторы путем мета-анализа изучили результаты 18 крупных исследований. В пяти из них атенолол сравнивался с плацебо или отсутствием лечения. В течение 2–6 лет наблюдались 6825 пациентов, средний возраст которых составлял 68–70 лет. Анализ показал, что, несмотря на снижение АД, влияние атенолола в отношении смерти от любых причин, сердечно-сосудистой смерти и развития ИМ ничем не отличается от такового плацебо, в то же время риск развития мозгового инсульта был ниже в группе лиц, получавших атенолол.

В октябре 2005 г. те же авторы опубликовали в журнале Lancet [6] мета-анализ под названием “Остаются ли β-блокаторы препаратами первого выбора при лечении первичной гипертензии?”. На этот раз ими было проанализировано 13 рандомизированных контролируемых исследований (105 951 пациент). Анализировались эффекты БАБ в сравнении с плацебо и другими антигипертензивными средствами. Дополнительно авторами были специально проанализированы три группы исследований: в первой применялся не атенолол, а иные БАБ (пропранолол, окспренолол, пиндоллол), во второй применялись и атенолол, и другие БАБ (метопролол, пропранолол, пиндоллол), в третьей только атенолол.

Были сделаны следующие выводы:

1. Относительный риск развития мозгового инсульта был на 16 % выше при применении БАБ в сравнении с другими антигипертензивными препаратами (диуретики, иАПФ, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов к ангиотензину II).
2. Различий в отношении развития ИМ между получавшими БАБ и группами сравнения не было выявлено.

Основное заключение звучало следующим образом: БАБ не остаются препаратами первого выбора для лечения первичной АГ и не должны использоваться в качестве препарата сравнения в будущих рандомизированных контролируемых исследованиях других антигипертензивных препаратов. Неким финалом стала дискус-

сия, произошедшая в октябре 2005 г. на сайте the HEART.org. под броским наименованием “Бета-блокаторы при гипертензии: конец эры?”. Под аналогичным наименованием в журнале Lancet в октябре 2005 г. появилась публикация Beevers D.G. из госпиталя Университета Бирмингема [7].

Все вышесказанное нашло отражение и в новых Европейских рекомендациях 2007 г., где сказано, что БАБ не рекомендуются к применению при АГ у лиц с множественными метаболическими факторами риска, включая метаболический синдром и его компоненты – ожирение, нарушение углеводного обмена, высокий риск развития СД. Не рекомендуется сочетать у таких пациентов БАБ с тиазидными диуретиками, т. к. это способствует нарушениям липидного обмена. Однако в рекомендациях не указано, к каким конкретно БАБ это относится, хотя речь скорее всего идет об атенололе (если судить по приводимым исследованиям, на основе которых сделано подобное заключение). Правда, в 4–5-й строках говорится, что способность негативно влиять на метаболические показатели не относится к препаратам III поколения – небивололу и карведилолу.

Между тем среди высокоселективных БАБ II поколения имеется препарат биспролол, которому посвящена достаточно обширная литература и который весьма положительно зарекомендовал себя при лечении АГ, а также стабильной формы ишемической болезни сердца (ИБС).

В настоящее время общепризнано, что базисными препаратами для лечения ИБС являются БАБ, назначение которых больным, перенесшим острый ИМ (вне зависимости от того, имеется на данный момент стабильная стенокардия (СС) или приступов болей нет), является обязательным, т. к. снижает вероятность развития повторного ИМ. Хотя и нет больших исследований в отношении предотвращения коронарных катастроф у больных СС (ранее не переносивших ИМ), имеются все основания полагать, что эти препараты способствуют более благоприятному течению ИБС.

Таким образом, назначение БАБ больным СС не только оказывает доказанное антиишемическое действие, но и благоприятно влияет на прогноз. Так, в исследовании TIBBS [8, 9] показано, что у больных ИБС с полной ликвидацией ишемических эпизодов такие осложнения (ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, смерть) наблюдались в 17,5 % случаев, тогда как при неполной ликвидации эпизодов ишемии вышеуказанные осложнения развивались у 32,3 % больных ($p = 0,008$). Аналогичные данные были получены и в российской части многоцентрового исследования АТР (Angina Treatment Pattern) [10].

Бисопролол обладает свойствами амфотропного БАБ, что обуславливает его быстрое и почти полное (до 90 %) всасывание из желудочно-кишечного тракта, а следовательно, и высокую биодоступность. Эффект первого прохождения через печень незначителен (около 10 %). Прием пищи не влияет на фармакокинетику бисопролола, и препарат можно принимать как до, так и после еды, что весьма удобно больному. Связывание с белками составляет 30 %, что снижает вероятность взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами, связывающимися с белками. Половина принятой дозы бисопролола выводится с мочой, а остальное его количество подвергается метаболизму. С фармакокинетической точки зрения такой сбалансированный клиренс является идеальным, поэтому у больных с поражением печени или при нарушении функции почек фармакокинетика бисопролола претерпевает незначительные изменения. В организме больного бисопролол не накапливается. Весьма существенно то обстоятельство, что при лечении СС с помощью БАБ частоту сердечных сокращений (ЧСС) следует снижать до 60/мин и даже менее (если пациент переносит такое снижение удовлетворительно). К сожалению, в реальной клинической практике этого не происходит, т. к. врачи рассматривают развитие брадикардии (ЧСС 60/мин) как побочное

и весьма нежелательное явление. В результате больные получают т. н. субоптимальную терапию. Пациент и врач думают так: назначен нужный препарат, ЧСС с 85–90/мин снизилась до 70–75/мин, приступы стенокардии стали реже. Однако полного избавления от приступов стенокардии при этом не произошло, и такая терапия не может быть признана удовлетворительной.

Антигипертензивный эффект БАБ, вероятно, осуществляется с помощью следующих механизмов:

- уменьшения сердечного выброса;
- снижения активности ренина;
- центральных эффектов (со стороны ЦНС);
- блокады пресинаптических β -адренергических рецепторов, ведущей к снижению выброса норадреналина;
- снижения венозного тонуса;
- уменьшения объема циркулирующей крови;
- изменения чувствительности барорецепторов;
- ослабления прессорного действия катехоламинов при физической нагрузке и действии стресса.

Проведено несколько сравнительных исследований действия бисопролола у больных АГ. В двойном слепом рандомизированном исследовании BISOMET [11] 87 пациентов с АГ получали либо 10 мг бисопролола, либо 100 мг метопролола тартрата 1 раз в сутки. Эффекты препаратов в отношении систолического АД и ЧСС на фоне физической нагрузки через 3 и 24 часа после приема сравнивались с соответствующими исходными показателями. Через 24 часа эффект бисопролола значительно превосходил таковой метопролола, хотя через 3 часа после приема существенных различий в действиях препаратов не отмечено. Остаточный эффект бисопролола через 24 часа по отношению к 3-часовому его уровню (86–93 %) был выше, чем у метопролола (53–66 %). Был сделан вывод, что однократный прием 10 мг бисопролола гарантирует статистически значимое снижение среднего дневного и среднего ночного АД с плавным уменьшением в течение суток

и сохранением суточного ритма АД. Это сопровождалось надежным снижением ЧСС на фоне физической нагрузки в течение всего 24-часового периода после приема препарата.

В исследовании VIMS [12] сравнивалась антигипертензивная активность бисопролола и атенолола у курящих пациентов с АГ. Бисопролол оказался более эффективным (в 80 % случаев), нежели атенолол (52 %).

Антигипертензивный эффект бисопролола сравнивался с эффектом дигидропиридиновых антагонистов кальция. В рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании [13] больные пожилого возраста с АГ получали бисопролол в дозе 10–20 мг/сут или нифедипин пролонгированного действия по 20–40 мг 2 раза в сутки. Установлено, что по гипотензивному действию бисопролол существенно превосходит нифедипин. Эти данные еще раз подчеркивают возможность назначения БАБ лицам пожилого возраста с целью снижения АД. В другом исследовании [14] сравнивалась выраженность антигипертензивного действия бисопролола у молодых (моложе 60 лет) и пожилых пациентов (старше 60 лет). Значимых различий не было обнаружено, хотя доля больных с положительным эффектом была несколько выше среди пожилых (83,8 против 76,1 %). Больше число пожилых пациентов отвечало также на низкие дозы препарата (60 против 53,7 %). Частота побочных эффектов в группах молодых и пожилых больных существенно не отличалась.

Эффективность антигипертензивного действия бисопролола имеет дозозависимый характер: установлено, что при назначении препарата в дозах 5, 10 и 20 мг/сут систолическое АД снижалось соответственно на 10, 14 и 20 % [15]. По мере возрастания дозы увеличивалось число пациентов с диастолическим АД < 90 мм рт. ст.

Для усиления антигипертензивного эффекта бисопролол возможно комбинировать с тиазидными диуретиками. Так, в исследовании, включившем 512 больных АГ, бисопролол в различных дозах (от 2,5 мг до

40 мг) сочетали с гидрохлортиазидом (6,25–25,00 мг), и было установлено, что комбинированное назначение этих препаратов в малых дозах хорошо переносится пациентами, снижая диастолическое АД < 90 мм рт. ст. в 61 % случаев [16].

Бисопролол по своему антигипертензивному действию и способности вызывать регресс ГЛЖ не уступает некоторым иАПФ. Так, в сравнительном рандомизированном исследовании [17], продолжавшемся 6 месяцев, бисопролол в дозе 10–20 мг/сут вызывал достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка на 11 %, что было сопоставимо с влиянием эналаприла (20–40 мг/сут).

Как уже упоминалось, сложилось мнение о неблагоприятном влиянии БАБ на метаболические показатели. Однако в ряде исследований показано практическое отсутствие влияния бисопролола на уровень глюкозы крови у больных СД, при этом не требовалась коррекция доз гипогликемических препаратов [18, 22]. Это особенно важно с учетом распространенности метаболического синдрома у больных АГ. Таким образом, мнение о том, что СД является абсолютным противопоказанием к назначению препаратов из класса БАБ не нашло подтверждения с позиций доказательной медицины.

Многие годы применение БАБ при хронической сердечной недостаточности (ХСН) было под запретом. Однако еще в 1970-е гг. Waagstein F. с успехом применял пропранолол при застойной сердечной недостаточности, развившейся у больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). В дальнейшем выяснилось, что важнейшую роль в развитии и прогрессировании ХСН играет гиперактивность симпатoadrenalовой системы. Ее хроническая гиперактивация участвует в развитии ГЛЖ, ишемии миокарда, а также чревата появлением аритмий (часто жизнеопасных). Кроме того, катехола-

мины обуславливают развитие гипертонии участков миокарда, возникновение зон фиброза, что приводит к ремоделированию сердца и дальнейшему прогрессированию ХСН.

В настоящее время все сомнения относительно применения БАБ при ХСН ликвидированы. На основе проведенных международных многоцентровых исследований в международных и отечественных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН эти препараты фигурируют как неотъемлемая часть применяемого медикаментозного комплекса. Так, в одном из первых исследований SIBIS [19] лечение бисопрололом 641 больного ХСН снижало риск смерти на 20 %, причем достоверные различия были выявлены только у пациентов с ХСН, развившейся при заболеваниях сердца неишемической природы (при ДКМП). В проведенном вскоре исследовании SIBIS II [20] участвовали 2647 больных с ХСН II–IV функционального класса (ФК). В группе пациентов, получавших бисопролол, отмечено достоверное снижение общей смертности (на 34 %), частоты внезапной смерти (на 49 %), госпитализаций и сердечно-сосудистой смертности. Существенно, что положительный эффект отмечен у больных с различной этиологией ХСН и разных возрастных групп. Так, у пациентов моложе 71 года назначение бисопролола приводило к снижению общей смертности до 11 % по сравнению с 16 % в группе больных, получавших плацебо. У лиц старше 71 года общая смертность снижалась до 16 % (по сравнению с 23 % в группе плацебо). Еще в одном исследовании – SIBIS III [21], включившем пациентов старше 65 лет с ХСН III–IV ФК, показано, что начало лечения ХСН с бисопролола (целевая доза – 10 мг) также эффективно и безопасно, как и первоначальное использование иАПФ эналаприла (целевая доза – 20 мг). Тем не менее в рекоменда-

циях сохраняется положение, согласно которому лечение ХСН следует начинать с иАПФ и мочегонного средства, а уже затем, добившись стабилизации состояния, добавлять БАБ, начиная с малых доз, которые постепенно титруются до целевых значений. В первые дни применения БАБ требуется особенно тщательный контроль над состоянием больного в связи с возможным ухудшением течения ХСН.

Наряду с карведилолом, небивололом и метопрололом замедленного высвобождения (соль сукцинат) бисопролол фигурирует как в европейских, так и в отечественных рекомендациях по лечению ХСН.

Бисопролол положительно зарекомендовал себя и при лечении больных, у которых сердечно-сосудистая патология сочеталась с бронхообструктивными заболеваниями (в частности, с бронхиальной астмой). В исследовании [23] показано, что назначение бисопролола в дозе 10 мг/сут не сопровождалось увеличением сопротивления дыхательных путей (в отличие от атенолола в дозе 100 мг/сут). Естественно, что при назначении даже высококардиоселективного препарата необходим тщательный контроль не только клинического состояния больных, но и параметров внешнего дыхания (при условии адекватной терапии бронхолегочного заболевания).

В настоящее время можно с уверенностью сказать, что БАБ, в частности препараты бисопролола, такие как Бидоп, весьма прочно удерживают свои позиции в лечении самой различной сердечно-сосудистой патологии. Будучи высококардиоселективным препаратом, бисопролол имеет сбалансированный клиренс и длительный период полувыведения, а также хорошую переносимость. Его следует широко рекомендовать к применению в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. The HDFP cooperative group. Persistence of reduction in blood pressure and mortality of participants in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *JAMA* 1988;259:2113–22.
2. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertension* 2007;25:1105–87.
3. Диагностика и лечение артериальной гипер-

- тензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 6 Прил. 2.
4. Gifford RW. To the Editor. *JAMA* 1988;260(12):1714–15.
 5. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684–89.
 6. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β -blockers first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545–53.
 7. Beevers DG. The end of β -blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet* 2005;366:1510–12.
 8. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:231–38.
 9. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the TIBBS. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:20–24.
 10. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и соавт. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР – Angina Treatment Pattern) // Кардиология. 2003. № 5. С. 9–15.
 11. Naasis R, Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur Heart J* 1987;8:103–13.
 12. Buhtel FR, Berglund G, Anderson OK, et al. Smoking status and cardioselective β -blockade antihypertensive therapy: the Bisoprolol International Multicentre Study (BIMS). *J Hypertens* 1986;4:144–46.
 13. Amabile G, Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial. *Eur Heart J* 1987;8(Suppl. M):65–69.
 14. Van der Ven LM, et al. Age-dependent differences in the efficacy and tolerability of different classes of antihypertensive drugs. *Clin Drug Invest* 1997;1:16–22.
 15. Mengden T, Vetter W. The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8:55–67.
 16. Frishman W, Bryzinski B, Coulson L, et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. *Arch Intern Med* 1994;154:1461–68.
 17. Goose P, Roudault R, Herrero G, et al. Beta-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects of left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(Suppl. 5):145–50.
 18. Остроумова О.Д. Возможности применения высокоселективных β -адреноблокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями // РМЖ. 2004. № 12. С. 721–725.
 19. CIBIS Investigators and Committees. A randomised trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765–73.
 20. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:913.
 21. Willenheimer R, van Vidhusen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol following by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112(16):2426–35.
 22. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Батурина А.М. и др. Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертонии у больных с сахарным диабетом: противопоказание или препараты выбора? // РМЖ. 2002. № 10. С. 446–449.
 23. Остроумова О.Д., Батурина А.М. Выбор безопасного β -адреноблокатора у больных с сопутствующими хроническими obstructивными заболеваниями легких: преимущества бисопролола // РМЖ. 2003. № 9. С. 548–51.