

Комбинации бета-блокаторов и тиазидных диуретиков: за и против

О.А.Кисляк, Т.Б.Касатова
Российский государственный медицинский университет, Москва

В последние годы произошли значительные изменения в определении подходов к диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ). В фокусе внимания кардиологов оказались вопросы, касающиеся уточнения характеристик АГ и разработки новых принципов ее лечения. Современные принципы лечения АГ основаны на представлениях о необходимости эффективного снижения артериального давления (АД) до целевого уровня для профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и снижения сердечно-сосудистой смертности.

Основные положения, касающиеся антигипертензивной терапии пациентов с АГ, представлены в Российских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ 2008 г. (третий пересмотр) [1], а также в международных рекомендациях, последними из которых являются Рекомендации Европейского общества АГ (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2007 г. [2].

Важнейшим принципом ведения больных АГ является использование двух стратегий стартовой терапии для достижения целевого АД: монотерапии и комбинированной терапии (рис. 1). В настоящее время считается, что монотерапия на начальном этапе лечения показана только при высоком нормальном АД и АГ I степени у пациентов с низким или средним сердечно-сосудистым риском, а комбинация из 2 препаратов в низких дозах предпочтительна в качестве первого выбора при АГ II и III степени у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Следует отметить, что в последнее время акцент сделан в пользу рациональной комбинированной терапии, так как показано, что при монотерапии достижение целевого АД возможно лишь у 50% больных АГ I степени без сердечно-сосудистых осложнений. Очевидно, что большинство пациентов с АГ нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии, причем на первых этапах предпочтительно использование антигипертензивной терапии в низкой дозе не только при назначении 2, но и 3 препаратов.

В качестве обоснования как можно более широкого использования

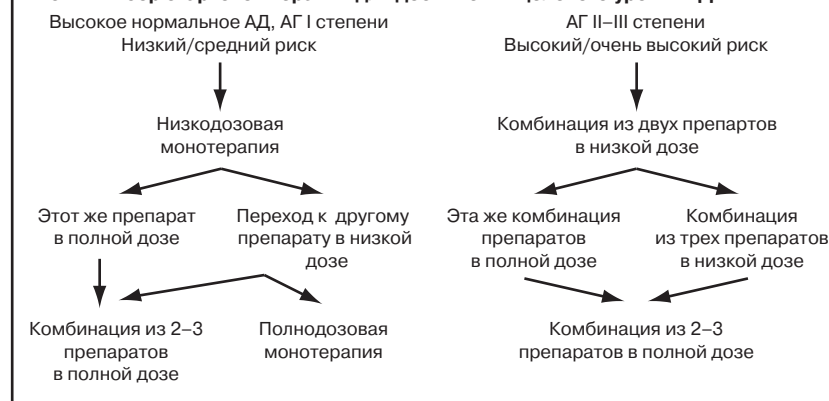
комбинированной терапии, помимо результатов рандомизированных клинических исследований, приводятся данные о том, что при назначении нескольких препаратов происходит нейтрализация контррегуляторных механизмов и подавление рефлекторного ответа, вызываемого другой системой регуляции АД. При применении комбинаций антигипертензивных средств возникает синергичное действие двух препаратов на органы-мишени с обеспечением их большей защиты, а также во многих случаях уменьшается ко-

личество нежелательных эффектов, которые вызывает каждый препарат в отдельности. Все это, несомненно, увеличивает доверие пациентов к препарату и позволяет повысить их приверженность лечению. Важно и то, что в связи с усилением эффекта комбинации двух препаратов с разным механизмом действия при использовании комбинированной терапии необходимое снижение АД может быть достигнуто при использовании более низких доз препаратов, что может уменьшить спектр побочных эффектов. Также появилось понимание того, что достижение целевого АД должно проводиться быстро, так как именно быстрое снижение АД до целевых значений, что возможно только при применении комбинированной терапии, и его поддержание в дальнейшем наиболее важно с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и снижения сердечно-сосудистой смертности.

К комбинированной терапии предъявляется ряд требований. Каж-

дый из компонентов комбинированной терапии должен быть безопасным и эффективным антигипертензивным средством; у препаратов должен быть разный и взаимодополняющий механизм действия; комбинация препаратов должна приводить к лучшему результату, чем каждый из компонентов в отдельности; препараты должны быть сходными по характеристикам биодоступности и продолжительности действия; комбинация должна демонстрировать усиление органопротективных свойств, уменьшение коли-

Рис. 1. Выбор стартовой терапии для достижения целевого уровня АД.



чество нежелательных эффектов, которые вызывает каждый препарат в отдельности. Все это, несомненно, увеличивает доверие пациентов к препарату и позволяет повысить их приверженность лечению. Важно и то, что в связи с усилением эффекта комбинации двух препаратов с разным механизмом действия при использовании комбинированной терапии необходимое снижение АД может быть достигнуто при использовании более низких доз препаратов, что может уменьшить спектр побочных эффектов. Также появилось понимание того, что достижение целевого АД должно проводиться быстро, так как именно быстрое снижение АД до целевых значений, что возможно только при применении комбинированной терапии, и его поддержание в дальнейшем наиболее важно с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и снижения сердечно-сосудистой смертности.

чество нежелательных явлений и улучшение переносимости по сравнению с монотерапией отдельными компонентами.

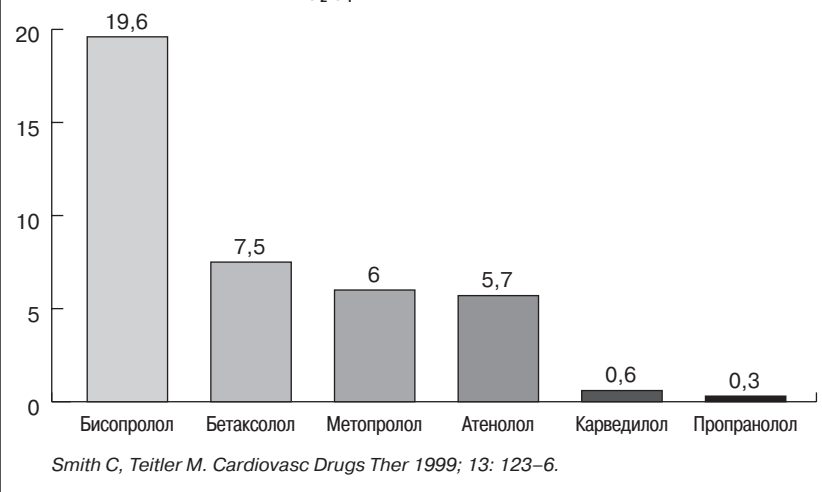
Одним из острых вопросов современной комбинированной терапии АГ является целесообразность использования ранее считавшейся одной из основных комбинаций бета-адреноблокаторов (БАБ) и тиазидных диуретиков (ТД). Впервые этот вопрос возник в связи с тем, что в 2006 г. Британское общество АГ в своих рекомендациях исключило спектр БАБ из числа антигипертензивных препаратов первого ряда в случаях, когда отсутствуют показания к их назначению (перенесенный инфаркт миокарда – ИМ, стенокардия или систолическая дисфункция) [3]. Впоследствии в Рекомендациях ЕОАГ и ЕОК 2007 г. это положение Британского общества АГ не нашло подтверждения в части исключения БАБ из числа основных антигипертензивных препаратов. В этих рекомендациях постулируется, что существует 5 основных классов антигипер-

Таблица 1. Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов

Рекомендации ЕОАГ и ЕОК, 2007 г.	Рекомендации ВНОК (третий пересмотр), 2008 г.
ТД+ИАПФ	ТД+ИАПФ
ТД+БРА	ТД+БРА
АК+ИАПФ	АК+ИАПФ
АК+БРА	АК+БРА
АК+ТД	АК+ТД
БАБ+АК	БАБ+АК
	БАБ+ТД
	БАБ+ α -адреноблокатор

Таблица 2. Фармакокинетические свойства БАБ

БАБ	Липофильность	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч
Неселективные			
Пропранолол	Высокая	30	3,5–6
Соталол	–	90–100	7–18
Пиндолол	Низкая	85	3–4
Селективные			
Атенолол	–	50	6–9
Метопролол	Высокая	50	3–4
Бисопролол	Умеренная	85–90	10–12
Бетаксолол	Умеренная	80–90	9–22

Рис. 2. Индекс селективности β_2/β_1 БАБ.

тензивных средств, которые можно использовать как препараты первого выбора как в виде монотерапии, так и в комбинации: ТД, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), антагонисты кальция (АК) и БАБ. Однако в этих рекомендациях специально отмечается, что БАБ, особенно в комбинации с ТД, не следует использовать у пациентов с метаболическим синдромом и в ситуациях высокого риска сахарного диабета (СД). Как следствие комбинация БАБ с ТД в Рекомендациях ЕОАГ и ЕОК исключена из рациональных комбинаций (табл. 1).

В то же время в Рекомендациях ВНОК 2008 г. (третьего пересмотра) БАБ не только остаются препара-

ми первого выбора в числе основных 5 классов антигипертензивных средств, но и комбинация БАБ+ТД включена с перечень рациональных (эффективных). Какие же основания существуют для тех или иных позиций, и что необходимо учитывать в практической работе при решении вопроса о назначении комбинированной терапии АГ?

Прежде всего следует отметить, что серия рандомизированных исследований, проведенных в 1970–1980-х годах, продемонстрировавшая эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с АГ (преимущественно диастолической), была выполнена с использованием БАБ и ТД. Однако уже в исследовании MRC у пожилых пациентов с АГ впервые возникли сомнения в

отношении эффективности БАБ у этой категории пациентов. В этом исследовании выявлено, что ТД более эффективны, чем БАБ, в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых событий. Атенолол, который использовался в этом исследовании, практически не отличался от плацебо по возникновению таких конечных точек, как ИМ. Анализ этих ранних исследований, в особенности с применением атенолола, показал, что большинство, если не все, положительных эффектов относилось к использованию ТД в сочетании с БАБ, но не к монотерапии БАБ.

Помимо этого, серия метаанализов сравнительных исследований БАБ и других антигипертензивных препаратов, часть из которых была приведена в докладе Британского общества АГ, свидетельствовала о том, что ни в одном случае БАБ не приводили к результатам лучшим, чем препараты сравнения. Конечно, данные метаанализы только выдвинули предположение, однако в ряде проспективных рандомизированных исследований результаты были аналогичными. В исследовании LIFE терапия на базе БРА лосартана продемонстрировала большую эффективность в отношении предотвращения сердечно-сосудистых событий, чем терапия на базе БАБ атенолола. В этом исследовании большинство пациентов в обеих группах получали комбинированную терапию с добавлением ТД гидрохлоротиазида (ГХТ), так что его итоги используются не только для оценки лечения БАБ, но и для оценки использования комбинации БАБ+ТД. В исследовании ASCOT пациенты с АГ и другими сердечно-сосудистыми факторами риска были рандомизированы в две группы с начальной терапией либо АК амлодипином, либо БАБ атенололом. После титрации к АК добавляли ИАПФ, а к БАБ – ТД. Несмотря на то что периферическое АД в конце исследования в обеих группах было одинаковым, в группе с АК+ИАПФ число сердечно-сосудистых событий было достоверно меньше, особенно это касалось частоты инсультов. Таким образом, и в этом исследовании комбинация БАБ с ТД также продемонстрировала меньшую эффективность [4].

Хотя данные этих исследований, безусловно, являются убедительными и достоверными, можно ли утверждать, что никаких сомнений относительно недостаточной эффективности БАБ (прежде всего БАБ+ТД) не осталось? Конечно, нет. Более того, есть все основания утверждать, что позиция, которую продемонстрировало Всероссийское научное общество кардиологов при разработке третьего пересмотра рекомендаций по АГ, является более взвешенной.

В пользу этого положения свидетельствует следующее. Прежде всего есть мнение, что в большинстве исследований применялась недостаточная доза атенолола. Важно, что в первые несколько месяцев исследования ASCOT АД было ниже в группе АК+ИАПФ, что, как считается, могло оказать влияние на результаты исследования.

Другой причиной таких результатов может быть выбор именно атенолола при проведении этих исследований. Предполагается, что у атенолола есть специфические свойства, в частности неспособность в достаточной мере проникать через гематоэнцефалический барьер и относительно короткий период полувыведения, что делает его менее эффективным, чем другие БАБ в отношении снижения сердечно-сосудистых событий (табл. 2). Период полувыведения атенолола составляет всего 6–9 ч, что при применении 1 раз в день (как это было во всех исследованиях) не обеспечивает достаточного круглосуточного контроля АД и защиты органов-мишеней, особенно ранним утром, когда повышен риск ИМ и инсульта. Для сравнения: период полувыведения бисопролола составляет 10–12 ч. Являясь препаратом 24-часового действия, бисопролол плавно снижает АД на протяжении суток, в том числе в ранние утренние часы: коэффициент конечный эффект/пиковый эффект для бисопролола составляет 91,2%, что свидетельствует о его выраженном и равномерном гипотензивном действии на протяжении суток.

Еще одна особенность атенолола – его невысокая β_1 -селективность (рис. 2). Так, при дозе 100 мг/сут атенолол блокирует $\approx 25\%$ β_2 -рецепторов, а бисопролол, препарат с максимальной степенью селективности, при дозе 10 мг/сут блокирует лишь 0–5% β_2 -рецепторов. У бисопролола индекс селективности составляет 19,6: это означает, что бисопролол обладает в 19 раз большим сродством к β_1 -рецептору, чем к β_2 -рецептору. Аналогичный индекс атенолола составляет 5,7 [5]. Отличие селективных и неселективных БАБ заключается в том, что неселективные БАБ в одинаковой степени воздействуют на оба типа β -адренорецепторов, а селективные БАБ, воздействуя на β_1 -рецепторы, вызывают снижение сердечного выброса без существенного повышения периферического сопротивления, так как практически не влияют на β_2 -рецепторы в терапевтических дозах.

Известно, что для улучшения эластичности артерий желательна ослабление/отсутствие блокады β_2 -рецепторов. Это обстоятельство позволяет объяснить некоторые результаты исследования ASCOT. Дело в том, что во фрагменте этого исследования (субисследовании SAFÉ) показано, что у пациентов двух групп при отсутствии отличий по уровню периферического АД имелись отличия по уровню центрального АД (в группе с использованием АК+ИАПФ оно было достоверно ниже). Как известно, центральное АД тесно связано с жесткостью/эластичностью сосудистой стенки и скоростью пульсовой волны, что в свою очередь может оказать влияние на возникновение сердечно-сосудистых событий, особенно инсульта, поэтому нельзя исключить, что использование в исследовании ASCOT атенолола – БАБ с умеренной β_1 -селективностью, могло повлиять на результаты исследования.

Таким образом, вполне вероятно, что использование других БАБ, а также более высоких доз атенолола или применение атенолола 2 раза в сутки привело бы к другим результатам исследований и, что самое главное, к другим выводам.

В этой связи следует остановиться и на опубликованном в 2009 г. новом самом крупном метаанализе 147 рандомизированных исследований (464 000 пациентов) с антигипертензивными препаратами, в которых регистрировались коронарные события и инсульты [6]. В этом метаанализе БАБ продемонстрировали дополнительный эффект к тому, который достигался за счет снижения АД в предотвращении коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС): снижение риска на 29% (95% конфиденциальный интервал – 22–34%) в сравнении с 15% (от 11 до 19%) в исследованиях с другими антигипер-

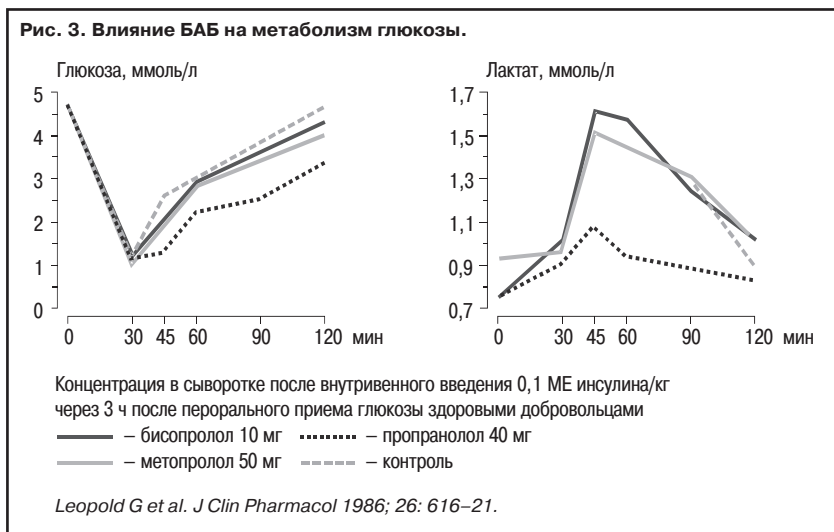


Таблица 3. Рекомендации по выбору лекарственных препаратов для лечения больных АГ в зависимости от клинической ситуации

Клиническая ситуация	Антигипертензивные препараты
Поражения органов-мишеней	
Гипертрофия левого желудочка	ИАПФ, АК, БРА
Бессимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
Микроальбуминурия	ИАПФ, БРА
Нарушение функции почек	ИАПФ, БРА
Ассоциированные клинические состояния	
Предшествующий мозговой инсульт	Любые антигипертензивные препараты
Предшествующий ИМ	БАБ, ИАПФ, БРА
ИБС	БАБ, АК, ИАПФ
ХСН	Диуретики, БАБ, ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона
Мерцательная аритмия (пароксизмальная)	БРА, ИАПФ
Мерцательная аритмия (постоянная)	БАБ, недигидропиридиновые АК
Почечная недостаточность/протеинурия	ИАПФ, БРА, петлевые диуретики
Заболевания периферических артерий	АК
Особые клинические ситуации	
Изолированная систолическая АГ (пожилые больные)	Диуретики, АК
Метаболический синдром	ИАПФ, БРА, АК
СД	ИАПФ, БРА
Беременность	АК, метилдопа, БАБ

тензивными препаратами. Этот дополнительный эффект был ограничен несколькими годами после перенесенного ИМ (снижение риска на 31%) в сравнении с пациентами с ИБС, которые недавно не перенесли ИМ (13%, $p=0,04$). В других клинических исследованиях (исключая те, которые проводились с БАБ у пациентов с ИБС) снижение риска коронарных событий составило 22% (от 17 до 27%), а снижение риска инсульта – 41% (от 33 до 48%) при снижении систолического АД на 10 мм рт. ст. или диастолического АД на 5 мм рт. ст. Причем все 5 основных классов антигипертензивных препаратов (в том числе и БАБ) имели равную эффективность в предотвращении коронарной болезни и инсульта (за исключением АК, у которых был небольшой дополнительный эффект в предотвращении инсульта) соответственно степени снижения АД, но не связанную с плейотропными эффектами препа-

ратов. Таким образом, результаты данного метаанализа по сути вступают в противоречие с данными ранее проведенных исследований (по крайней мере в части анализа влияния БАБ на конечные почки у пациентов с АГ).

Другим основанием для ограничения использования БАБ, особенно в сочетании с ТД, считается риск ухудшения чувствительности к инсулину и развития новых случаев СД типа 2. Как уже говорилось, эта точка зрения была отражена в Рекомендациях ЕОАГ и ЕОК 2007 г. и впоследствии в Рекомендациях ВНОК по АГ 2008 г., а также в Рекомендациях ВНОК по метаболическому синдрому 2007 г. [7]. В них говорится о том, что, действительно, неселективные БАБ и селективные БАБ с умеренной β_1 -селективностью (особенно в больших дозах) неблагоприятно влияют на углеводный и липидный обмен. В ряде случаев они приводят к гипергликемии и даже к гипергликемической

коме, блокируя β -адренорецепторы поджелудочной железы и, таким образом, тормозя высвобождение инсулина. Это в полной мере относится к атенололу. Однако в последние годы были созданы высокоселективные β_1 -блокаторы, которые практически лишены тех неблагоприятных побочных эффектов, которые ограничивают широкое применение данного класса препаратов у пациентов с нарушением углеводного и липидного обмена. Такими препаратами в настоящее время являются небиволол, бисопролол, метопролол сукцинат в форме замедленного действия и некоторые другие препараты. Так, показано, что при лечении бисопрололом пациентов с СД типа 2 уровень глюкозы и гликированного гемоглобина практически не меняется. При сравнении разных БАБ становится ясным, что они отличаются по влиянию на углеводный обмен, причем чем выше селективность, тем ближе это влияние к эффекту плацебо (рис. 3) [8].

Что касается комбинации БАБ и ТД, то при ее назначении требуется не только учитывать степень селективности БАБ и дозу этих препаратов, но и свойства ТД. Известно, что ТД в той или иной мере ухудшают углеводный обмен. На степень выраженности нарушения углеводного обмена при применении ТД дозы (считается, что начальные изменения показателей углеводного обмена проявляются при назначении ГХТ в дозе 25 мг/сут, в связи с чем желательна назначение ГХТ в дозе не более 12,5 мг/сут), а также длительность их применения, поэтому при назначении ТД и БАБ желательна использовать низкодозовые комбинации.

Таким образом, комбинированная терапия с использованием БАБ и ТД имеет полное право на существование, при этом следует учитывать и тот факт, что значительное число пациентов с АГ, особенно пациентов высокого риска, имеют прямые показания к назначению БАБ, в связи с наличием ассоциированных состояний: ИБС, перенесенного ИМ, хронической сердечной недостаточности – ХСН (табл. 3).

Однако и при этих состояниях, особенно при ХСН, выбор БАБ играет принципиальную роль. В Рекомендациях ВНОК по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) 2007 г. отмечается, что по крайней мере два типа БАБ – β_1 -селективные (кардиоселективные) – бисопролол и метопролол сукцинат с замедленным высвобождением препарата, – а также некардиоселективный β_1 - и β_2 -блокатор с дополнительными свойствами α_1 -блокатора, антиоксиданта и антипролиферативного средства – карведилол – доказали эффективность и безопасность, способность

улучшать прогноз больных ХСН и уменьшать число госпитализаций (степень доказанности А). Другие БАБ, включая атенолол, метопролол тартрат и небиволол, не показали способности улучшать прогноз больных ХСН. Применение атенолола и метопролола тартрата для лечения больных ХСН противопоказано (степень доказанности А) [9].

Многим пациентам, которым проводится лечение АГ, требуется также назначение ТД. К ним относятся пациенты с изолированной систолической АГ, пожилые пациенты, во многих случаях пациенты с СД, у которых, как известно, имеется гиперволемиа, а также в составе многокомпонентной антигипертензивной терапии в сочетании с ИАПФ, БРА, АК.

В связи с тем что назначение комбинаций БАБ с ТД требует учета многих факторов, таких как выбор БАБ (выбор должен делаться в пользу высокоселективных БАБ), а также дозы БАБ и ТД, большой интерес представляет использование имеющихся фиксированных комбинаций, особенно фиксированных низкодозовых комбинаций.

Комбинированные фиксированные препараты имеют много преимуществ. Кроме того, что они обеспечивают простой и удобный режим приема для пациентов, гарантируя более высокую приверженность пациентов лечению, фиксированные комбинации содержат тщательно подобранные медикаментозные средства с разным механизмом действия в выверенных дозах, которые, как правило, более низкие, чем стандартная стартовая доза, что важно для исключения возможности развития гипотонии и других побочных эффектов (например, при комбинированной терапии БАБ+ТД – такого побочного эффекта, как ухудшение углеводного обмена). Необходимо отметить и тот факт, что применение фиксированных комбинаций повышает экономическую эффективность гипотензивной терапии, так как стоимость фиксированной комбинации всегда меньше, чем суммарная стоимость тех же доз антигипертензивных препаратов, назначаемых по отдельности.

В настоящее время в мире имеется несколько фиксированных комбинаций БАБ+ТД: атенолол/хлорталидон (50/25 мг и 100/25 мг); метопролол тартрат/ГХТ (50/25 мг, 100/25 мг и 100/50 мг); надолол/бендрофлуметиазид (40/5 мг и 80/5 мг); пропранолол/ГХТ (40/25 мг и 80/25 мг) и бисопролол/ГХТ (2,5/6,25 мг, 5/6,25 мг и 10/6,25 мг) [10]. Современным представлениям об эффективности и безопасности комбинации БАБ+ТД соответствует только комбинация бисопролола с ГХТ (Ziac, Лодоз). К достоинствам

этой фиксированной комбинации прежде всего следует отнести низкую дозу ГХТ (6,25 мг), что позволяет избежать возможных нежелательных эффектов, связанных с угрозой возникновения нарушений углеводного обмена и гипокалиемии. Но, пожалуй, наиболее важно, что в состав препарата включен высокоселективный БАБ бисопролол с продолжительностью действия 24 ч в разных дозировках (2,5, 5 и 10 мг), что позволяет применять его в ситуациях, когда необходимы и низко- и полноразовые комбинации.

Крупномасштабные контролируемые исследования четко показали благоприятный эффект Лодоза у широкого спектра больных. Основные результаты этих исследований демонстрируют оптимальный выбор препаратов и их дозировок в данной фиксированной комбинации, а также полное соответствие данной комбинации требованиям, предъявляемым к комбинированной терапии. Их можно сформулировать в следующих принципиальных положениях.

Применение данной фиксированной комбинации приводит к более выраженному гипотензивному эффекту, чем каждый из компонентов в отдельности, аддитивный характер эффекта комбинации препаратов наблюдался при всех дозах бисопролола. Особый интерес представляют результаты исследования, показавшего, что гипотензивная эффективность Лодоза выше, чем комбинации лосартан + ГХТ.

Продемонстрировано отсутствие влияния двух препаратов на фармакокинетику друг друга при их совместном применении, время полувыведения препарата составляло в среднем 10,2 ч (от 7 до 15 ч). Частота побочных эффектов Лодоза была сопоставима с таковой плацебо, а изменение уровня липидов и глюкозы по сравнению с исходными значениями не отличалось от препарата сравнения амлодипина.

И наконец, принципиально важно, что Лодоз, вероятно, за счет сочетания БАБ и ТД, был одинаково эффективен и у пожилых (старше 60 лет), и у более молодых (моложе 60 лет) пациентов [11].

Более того, Лодоз (Ziac) является единственной фиксированной комбинацией, которая рекомендуется для применения при АГ у детей и подростков [12, 13], так как его эффективность и безопасность подтверждены в одном из основополагающих клинических исследований, проведенных по принципам доказательной медицины – Ziac Pediatric Hypertension Study.

Таким образом, проблемы, связанные с использованием комбинаций БАБ+ТД, не являются непреодоли-

мыми и должны рассматриваться не столько с позиций принадлежности к определенному классу препаратов, но в большей степени с позиций оптимального выбора препаратов в эффективных, но безопасных дозах, что должно учитываться в клинической практике.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации ВНОК (третий пересмотр). Кардиоваскул. тер. и проф. 2008; 7 (Прил. 2).
2. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
3. Bloch MJ. British Hypertension Society recommends that b-blockers are no longer indicated as initial treatment of hypertension: has the pendulum swung too far? *J Clin Hypertens* 2007; 9: 99–102.
4. Cardiovascular Trials Review. Tenth Edition. Editors: RAKloner, YBirnbaum. Le Jacq, 2005.
5. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta1- and beta2- adrenergic receptors. *J Cardiovasc Ther* 1999; 13: 123–6.
6. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of the 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2008; 338: 1245–53.
7. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации ВНОК. Кардиоваскул. тер. и проф. 2007; 6 (Прил. 2).
8. Leopold C, Pabst J, Ungeth W et al. Basic pharmacokinetics of bisoprolol, a new highly beta-1 selective adrenoceptor antagonist. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 616–21.
9. Диагностика и лечение ХСН. Рекомендации ВНОК и ОССН (второй пересмотр) 2007. http://www.cardiosite.ru/medical/rec_k.asp
10. Beta-blockers review. 12/10/2007. 2004–2007 Proveder Synergies, LLC. http://nevada.fhsc.com/Downloads/provider/NVPx_DCR_20080327_Beta_Blockers.pdf
11. Burris JF, Mroczek WJ. A first-line treatment option for elderly hypertensive patients: a low-dose multimechanism b-blocker/diuretic. *Am J Geriatric Cardiol* 1997; 6: 40–6.
12. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (2, Suppl.): 555–76.
13. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации ВНОК, РОАГ и Ассоциации детских кардиологов России (второй пересмотр) 2008 г., <http://www.cardiosite.ru/recommendations/article.asp?id=6036>

Индекс лекарственных

препаратов:

Комбинированный препарат:
бисопролол + гидрохлортиазид:
ЛОДОЗ (Никомед)