

Исследования с бисопрололом при хронической сердечной недостаточности: CIBIS, CIBIS II и CIBIS III

А. А. Унцицкий

Кафедра клинической фармакологии с курсом фармакокинетики
ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

Хотя раньше считалось, что β -адреноблокаторы противопоказаны при хронической сердечной недостаточности (ХСН) из-за отрицательного инотропного эффекта препаратов, это мнение в настоящее время претерпело изменения в свете ряда исследований по применению β -адреноблокаторов при ХСН и лучшего понимания патофизиологии ХСН. За последние четверть века в клинических исследованиях было показано, что назначение β -адреноблокаторов в тщательно подобранных дозах больным с ХСН, получающим стандартную терапию, уменьшает выраженность симптомов, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает функцию желудочков сердца (как систолическую, так и диастолическую), функциональный статус по классификации NYHA и снижает смертность. В ряде исследований, выполненных в последние годы, были получены чёткие доказательства того, что β -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности (ВСА) снижают смертность при ХСН [1-5].

С другой стороны, и ретроспективный анализ данных нескольких рандомизированных исследований также выявил уменьшение смертности больных с ХСН, получавших β -адреноблокаторы [6-8]. В связи с этим β -адреноблокаторы на сегодняшний день признаны одним из важнейших компонентов терапии ХСН.

Изучение бисопролола при ХСН было проведено в трёх больших клинических испытаниях: CIBIS (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) [9], CIBIS II [10] и CIBIS III [11].

CIBIS

В исследование CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) был включён 641 пациент с ХСН III — IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) различ-

ной этиологии и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40 %. [12]. Целью 2-летнего проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было изучение влияния добавления бисопролола к терапии вазодилататором (в 90 % случаев это был ингибитор АПФ), а по показаниям — и сердечным гликозидом, и диуретиком — на летальность больных с тяжёлой ХСН. Пациенты получали бисопролол в начальной дозе 1,25 мг/день, через двое суток — 2,5 мг/день, а месяц спустя — до 5 мг/день (или плацебо). Средняя продолжительность периода наблюдения составляла $1,9 \pm 0,1$ года.

Хотя бисопролол достоверно не снижал смертность во всей популяции больных, смертельных исходов при приёме препарата было меньше (53 или 16,6 %), чем при применении плацебо (67 или 20,9 %).

Кроме того, анализ данных выявил достоверный положительный эффект бисопролола у больных определённых подгрупп:

- снижение смертности на 47 % ($p < 0,01$) у больных без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе;
- снижение смертности на 53 % у больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП);
- снижение смертности на 42 % ($p = 0,05$) у больных с частотой сокращений желудочков более 80 ударов в минуту.

В этом исследовании бисопролол достоверно улучшал функциональный статус больных по классификации NYHA. Улучшение на один ФК отмечалось у 21 % больных, принимавших бисопролол, и лишь у 15 % пациентов, принимавших плацебо ($p = 0,04$).

Кроме того, при приёме бисопролола госпитализация по поводу сердечной декомпенсации требовалась у меньшего числа больных (61 случай при приёме бисопролола против 90 при использовании плацебо, $p < 0,01$).

На фоне приёма бисопролола через 5 месяцев происходит достоверное улучшение фракционно-го укорочения ЛЖ (+4,6% ± 6,5%) по сравнению с приёмом плацебо (0,04 ± 5,5%) (p < 0,001). Это улучшение не зависело от этиологии ХСН и обеспечивало более благоприятный прогноз: выживаемость в период после начального 5-месячного наблюдения у больных, принимавших бисопролол, была достоверно выше (умерло 8% больных по сравнению с 15% в группе плацебо).

В этом исследовании также было изучено воздействие бисопролола на вариабельность частоты сердечных сокращений (ЧСС) у 54 больных [13, 14]. Известно, что увеличение вариабельности сердечных сокращений ассоциируется с лучшим прогнозом при ХСН. Бисопролол вызывал увеличение вариабельности ЧСС, тогда как при приёме плацебо таких изменений не наблюдалось. Особенно существенно бисопролол улучшал показатели вагусной активности.

Ещё один аспект оценки эффективности медикаментозного вмешательства — фармакоэкономический анализ — был выполнен в этом исследовании, т. к. известно, что ХСН — очень затратное для системы здравоохранения заболевание. Для Германии [15] и Франции [16] была показана экономия затрат на лечение ХСН, связанная с бисопрололом, в то же время анализ данных по Великобритании [17] показал, что добавление бисопролола к стандартной терапии практически не изменяло затрат на лечение.

CIBIS II

Дизайн исследования CIBIS II строился на основе и результатах первого исследования CIBIS. В исследование было включено 2647 больных с ХСН III-IV ФК по NYHA и фракцией выброса ЛЖ ≤ 35% различной этиологии [18]. В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте 18-80 лет. В соответствии с требованиями ICH GCP (международные требования к проведению клинических испытаний) женщин включали в исследование лишь в том случае,

если они находились в постменопаузальном периоде, прошли хирургическую стерилизацию или использовали адекватные методы контрацепции. Требовалось, чтобы состояние больных было стабильным при стандартном лечении ингибиторами АПФ и диуретиками. Из отобранных больных 1327 назначили бисопролол в постепенно возрастающих дозах (1,25; 2,5; 3,75; 5, 7,5 и 10 мг/день), а 1320 — плацебо. Предварительного периода «отбора» в этом исследовании не было.

Главной задачей исследования CIBIS II являлась оценка влияния бисопролола в дозах 1,25-10 мг в день, назначаемого в качестве дополнительного средства к стандартной терапии, на смертность от всех причин в течение длительного периода наблюдения.

Дополнительно оценивались такие показатели, как:

- смертность от сердечно-сосудистых заболеваний — «твёрдые» конечные точки — (недостаточность насосной функции сердца, внезапная смерть, летальный инфаркт миокарда, смерть от других поражений сердечно-сосудистой системы), смерть от неизвестных причин;
- частота госпитализации;
- «комбинированные» конечные точки (смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация в связи с этими нарушениями);
- частота вынужденного прекращения лечения.

Исследование было завершено досрочно после второго промежуточного анализа, показавшего достоверное положительное влияние бисопролола в плане снижения смертности. Поэтому среднее время наблюдения составило 1,3 года.

Результаты CIBIS II

Главная конечная точка (смертность от всех причин). Бисопролол оказывал высокодостоверное положительное влияние, уменьшая смертность от всех причин, независимо от этиологии и тяжести заболевания. В группе больных, получавших бисопролол, умерло 156 больных (11,8%), а при использовании плацебо — 228 человек (17,3%; p < 0,0001). Рассчитан-

Таблица 1

Вторичные конечные точки в исследовании CIBIS II [19]

Конечная точка	Плацебо (n=1320)	Бисопролол (n=1327)	Относительный риск (95% ДИ)	p
Госпитализация по всем причинам	513 (39%)	440 (33%)	0,80 (0,71-0,91)	0,0006
Все случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний	161 (12%)	119 (9%)	0,71 (0,56-0,90)	0,0049
Комбинированная конечная точка	463 (35%)	388 (29%)	0,79 (0,69-0,90)	0,0004
Случаи прекращения лечения	192 (15%)	194 (15%)	1,00 (0,82-1,22)	0,98

Таблица 2

Причины смерти больных в исследовании CIBIS II

Причина	Плацебо (n=1320)	Бисопролол (n=1327)	Относительный риск (95% ДИ)	p
Внезапная смерть	83 (6%)	48 (4%)	0,56 (0,39-0,80)	0,0011
Недостаточность насосной функции сердца	47 (4%)	36 (3%)	0,74 (0,48-0,14)	0,17
Инфаркт миокарда	8 (1%)	7 (1%)	0,85 (0,31-2,34)	0,75
Смерть из-за других сердечно-сосудистых заболеваний	23 (2%)	28 (2%)	1,17 (0,67-2,03)	0,58
Смерть, не связанная сердечно-сосудистыми заболеваниями	18 (1%)	14 (1%)	0,75 (0,37-1,50)	0,41
Смерть по неизвестным причинам	49 (4%)	23 (2%)	0,45 (0,27-0,74)	0,0012

ная смертность за год составила при использовании бисопролола и плацебо 8,8 и 13,2%, соответственно.

Таким образом, бисопролол снижал смертность на 34%, а соотношение риска смертельного исхода в группах равнялось 0,66 (95%-ный доверительный интервал 0,54-0,81).

Вторичные конечные точки. Анализ результатов по вторичным конечным точкам представлен в табл. 1. Оказалось, что значительно меньше больных, получавших бисопролол, подвергалось госпитализации по любым причинам (33% против 39%, $p=0,0006$).

Достоверно меньше больных, которые получали бисопролол, умерло от сердечно-сосудистых заболеваний (9% против 12%; $p=0,0049$). Комбинированная конечная точка (госпитализация по сердечно-сосудистым причинам и смерть от сердечно-сосудистых причин) также отмечалась достоверно реже при лечении бисопрололом (29% против 35%; $p=0,0004$).

О достаточно хорошей переносимости бисопролола свидетельствовало то, что в обеих группах был сходным процент вынужденного прекращения терапии (15%).

Дополнительный анализ данных о влиянии бисопролола на смертность больных (табл. 2) показал, что в наибольшей степени препарат уменьшал количество случаев внезапной смерти. Частота внезапной смерти у пациентов, получавших бисопролол, была ниже на 42% ($p=0,011$).

Вместе с тем, особенность исследования CIBIS II состояла в очень строгой верификации причины смерти: если причины смерти не были подтверждены очевидцами или были недостаточно документированы, такой случай классифицировался как «смерть от неизвестной причины». При приёме бисопролола процент случаев смерти от неизвестных причин был значительно меньше (2% против 4%, $p=0,0012$) (см. табл. 2). Можно предположить, что в эту группу смертельных исходов попало немало случаев сердечной смерти. Именно этим, возможно, объясняет-

ся тот факт, что отсутствовали достоверные различия между группами бисопролола и плацебо в отношении смерти от недостаточности насосной функции сердца: бисопролол — 36 (3%), плацебо — 47 (4%), $p=0,17$ (см. табл. 2).

В этом исследовании бисопролол также достоверно уменьшал количество госпитализаций, обусловленных прогрессированием сердечной недостаточности: 12% против 18%, $p=0,0001$.

Фармакоэкономический анализ был выполнен на основании расходования материальных ресурсов в течение проведения исследования CIBIS II [20]. Сравнивались затраты при стандартной терапии ХСН (ингибиторы АПФ, дигоксин и диуретики) с затратами при той же терапии с добавлением бисопролола. При этом учитывались перспективы расходов во Франции и Германии (оплата третьими лицами), а также в Великобритании (оплата Национальной службой здравоохранения). Причём при учёте расходов, связанных с использованием бисопролола, предполагалось, что больные, которым будет назначаться препарат, должны будут 4 раза дополнительно посетить врача для начала терапии (первое посещение) и последующего подбора оптимальной дозы (3 посещения).

Анализ показал, что экономия средств, достигаемая за счёт уменьшения частоты госпитализаций при лечении бисопрололом, не только компенсирует, но и превосходит затраты на лечение этим препаратом. Хорошо известно, что именно госпитализации определяют основные затраты на лечение ХСН. Поэтому во всех странах лечение с использованием бисопролола было на 5-10% дешевле, чем терапия по обычной схеме, несмотря на расходы, связанные со стоимостью препарата и несколькими дополнительными посещениями врача.

Ещё один важный для практики результат был получен при дополнительном анализе результатов. Была проанализирована эффективность пре-

Основные результаты исследования CIBIS II

Показатель	В группе бисопролола отмечено снижение на:	p
Смерти от всех причин, независимо от этиологии	34 %	<0,0001
Внезапной смерти	44 %	0,0011
Госпитализаций (всех)	20 %	0,0006
Госпитализаций с прогрессированием ХСН	36 %	< 0,0001

парата при различных достигнутых поддерживающих дозах. Дело в том, что целевой дозы 10 мг/сутки достигло только 565 (43 %) пациентов. Средней поддерживающей дозы (5-7,5 мг/сутки) удалось достичь у 328 (24 %) пациентов, а 434 (33 %) пациента получали низкие поддерживающие дозы (1,25-2,5-7,5 мг/сутки). Несмотря на то, что у пациентов, получавших высокую и средние поддерживающие дозы бисопролола, выживаемость была выше, чем на низких дозах, **бисопролол сохранял свою эффективность и достоверно снижал смертность пациентов с ХСН даже в минимальных дозировках.**

CIBIS III

Основная гипотеза CIBIS III: Начало терапии пациентов с ХСН с использованием селективного β-блокатора бисопролола (к которому в дальнейшем добавляется ингибитор АПФ) так же эффективно и безопасно, как и традиционное начало терапии с ингибитора АПФ (эналаприла), к которому в дальнейшем добавляется бисопролол.

Поэтому главной целью исследования было показать, что стартовая монотерапия бисопрололом, к которой в дальнейшем добавляется и АПФ

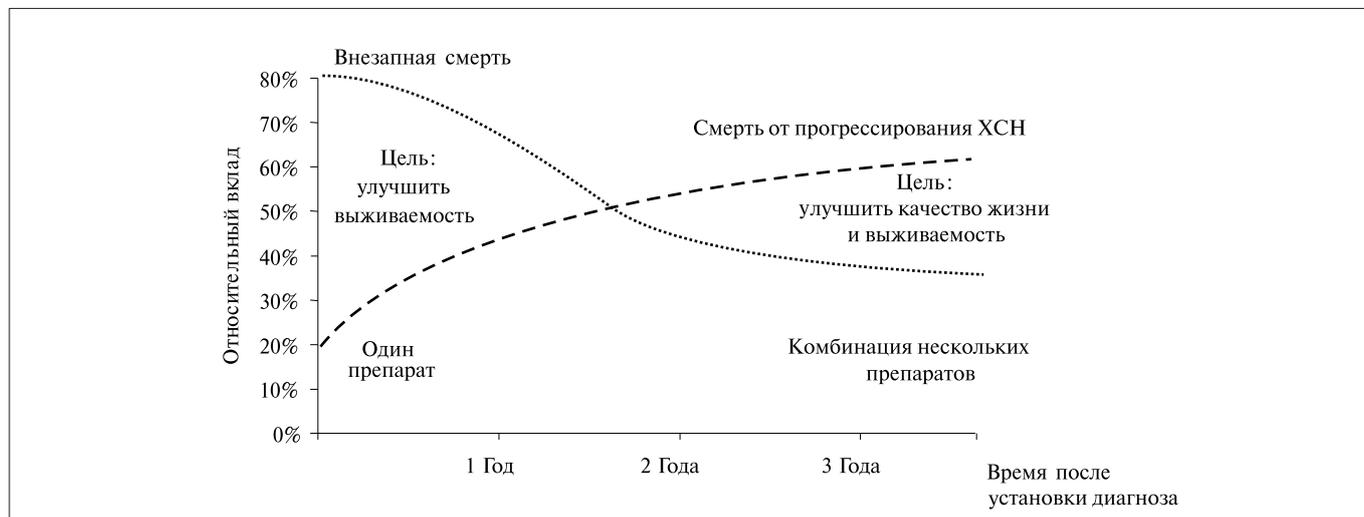
(эналаприл), сравнима (не хуже) обратного порядка назначения препаратов (т.е. сначала эналаприл, потом — бисопролол) в профилактике смерти и госпитализации по всем причинам (комбинированная конечная точка).

Очень важно понять, что на ранней стадии ХСН основная причина смерти больных — внезапная смерть. Это связано с тем, что самой частой причиной ХСН является перенесённый ИМ или ИБС. Иными словами, нестабильность миокарда как таковая (причина — активация симпатoadреналовой системы в самом начале заболевания) приводит к развитию аритмии, и как следствие — к внезапной смерти. Поэтому колоссальное количество больных не доживает до развёрнутой картины ХСН, т.е. более тяжёлых стадий — III и IV. **Цель лечения на начальном этапе — ВЫЖИВАЕМОСТЬ.** Поскольку симптоматика невыраженная, пациент получает (и ему достаточно) один лекарственный препарат. Сейчас это ингибитор АПФ, поскольку именно так написано в Рекомендациях.

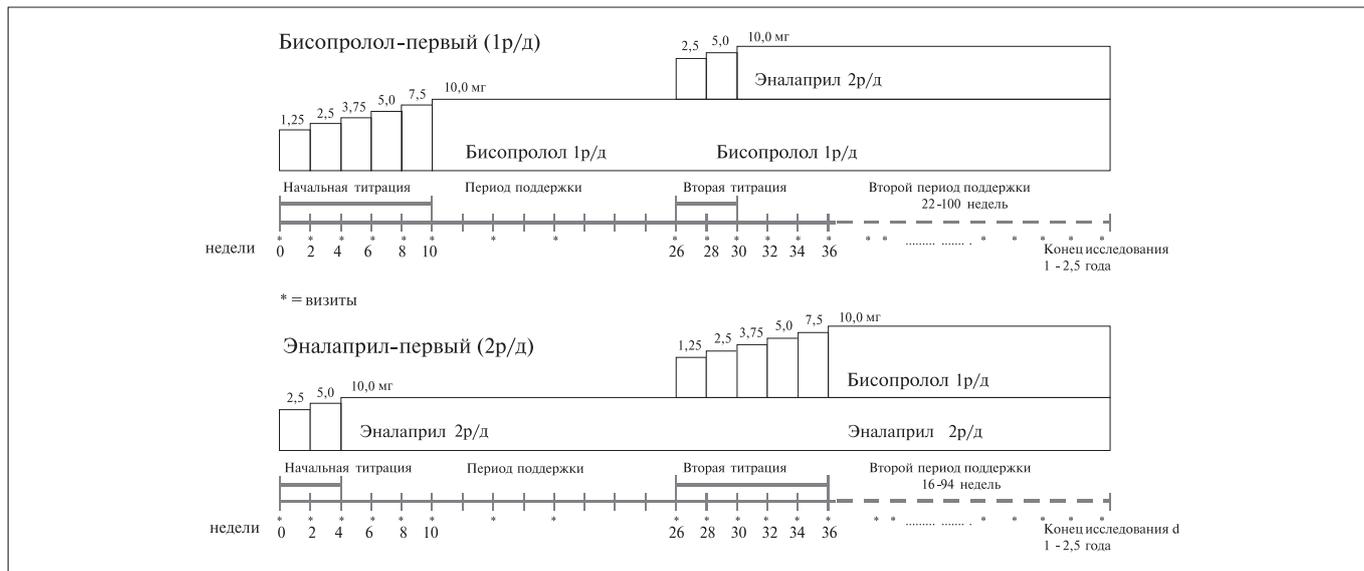
По мере прогрессирования заболевания — т.е. после первого года — увеличивается смертность уже от прогрессирования ХСН. Поэтому для врача одинаково важно и уменьшить внезапную смертность,

Рис. 1

Почему ранняя стадия ХСН критически важна?



Дизайн исследования



DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320

и приостановить прогрессирование ХСН, и улучшить качество жизни. Здесь больной уже получает несколько препаратов, т. к. обойтись одним и достичь нескольких целей сразу невозможно.

Первичная конечная точка: комбинированная конечная точка смертности от всех причин и все случаи госпитализации во время исследования.

Вторичные конечные точки.

Конец фазы монотерапии:

1. комбинированная конечная точка смертности от всех причин и все госпитализации;
2. раннее добавление к терапии второго препарата в связи с плохим контролем ХСН.

Конец фазы монотерапии + конец исследования:

1. индивидуальные компоненты первичной конечной точки;
2. число отказов от лечения;
3. изменения класса ХСН.

По дизайну это было многоцентровое, проспективное, рандомизированное, открытое исследование с независимой («слепой») оценкой конечных точек.

Критериями включения в исследование CIBIS III были:

- возраст старше 65 лет;
- ХСН лёгкой и умеренной степени тяжести (NYHA класс II или III);
- ФВ ЛЖ менее 35%;
- стабильное течение ХСН на протяжении более 7 дней (без клинически значимой задержки жидкости/коррекции диуретиками).

Рис. 2. Критериями исключения были:

- более 7 дней применения иАПФ, блокаторов рецепторов к АТ II, или β — блокаторов в течение последних 3-х месяцев;

- сердечно-сосудистые хирургические вмешательства, запланированные или выполненные на протяжении последних 3-х месяцев;
- инсульт в течение 1 месяца или с устойчивыми неврологическими нарушениями в течение последних 6 месяцев;
- ЧСС в покое < 60 в минуту (без искусственного водителя ритма);
- САД в покое < 100 мм рт. ст.;
- сывороточный креатинин более 220 ммоль/л;
- 1 степень АВ-блокады без искусственного водителя ритма;
- ХОБЛ, при которых β -блокаторы противопоказаны по мнению исследователей.

Результаты CIBIS III

Таким образом, монотерапия бисопрололом в начале лечения ХСН не только не уступает по эффективности, а по некоторым показателям даже превосходит монотерапию иАПФ.

Бисопролол так же безопасен, как и иАПФ, при использовании в качестве монотерапии в начальной стадии лечения ХСН.

Стратегия «бисопролол-первый» показала клинически сравнимые со стратегией «эналаприл-первый» показатели смертности и частоты госпитализаций, но вместе с тем, стратегия «бисопролол-первый» продемонстрировала устойчивую тенденцию к улучшению выживаемости во время ранней фазы исследования, которая сохранилась и во время комбинированной терапии.

Следовательно, стратегия «бисопролол-первый» увеличивает выживаемость в раннюю фазу исследова-

Таблица 4

Исходные данные (до начала лечения)

	Бисопролол-первый (n=505)	%/Ст. откл.	Эналаприл-первый (n=505) Среднее/n	%/Ст. откл.
Возраст (лет)	72,4	5,8	72,5	5,7
Мужчины	333	65,9	356	70,5
NYHA класс II/III	245/260	48,5/51,5	250/255	49,5/50,5
ФВ ЛЖ (%)	28,8	4,8	28,8	5,2
ЧСС	78,8	13,8	79,5	13,2
АД(мм рт. ст.)	134/80	17/10	134/81	17/10
Этиология				
ИБС	309	61,2	321	63,6
АГ	197	39,0	172	34,1
Диабет	95	18,8	113	22,4
Лечение диуретиками	430	85,1	421	83,4
Петлевые диуретики	361	71,5	338	66,9
Блокаторы рецепторов альдостерона	72	14,3	62	12,3
Сердечные гликозиды	166	32,9	155	30,7

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320

ния, позволяя большему числу пациентов впоследствии получить эффект от комбинированной терапии.

Какой же вывод следует из результатов исследования *SIBIS III*? Результаты *SIBIS III* поддерживают концепцию «свободного выбора» для начальной терапии ХСН бисопрололом или иАПФ, основанную на личном решении врача с учётом индивидуальных особенностей больного (табл. 6).

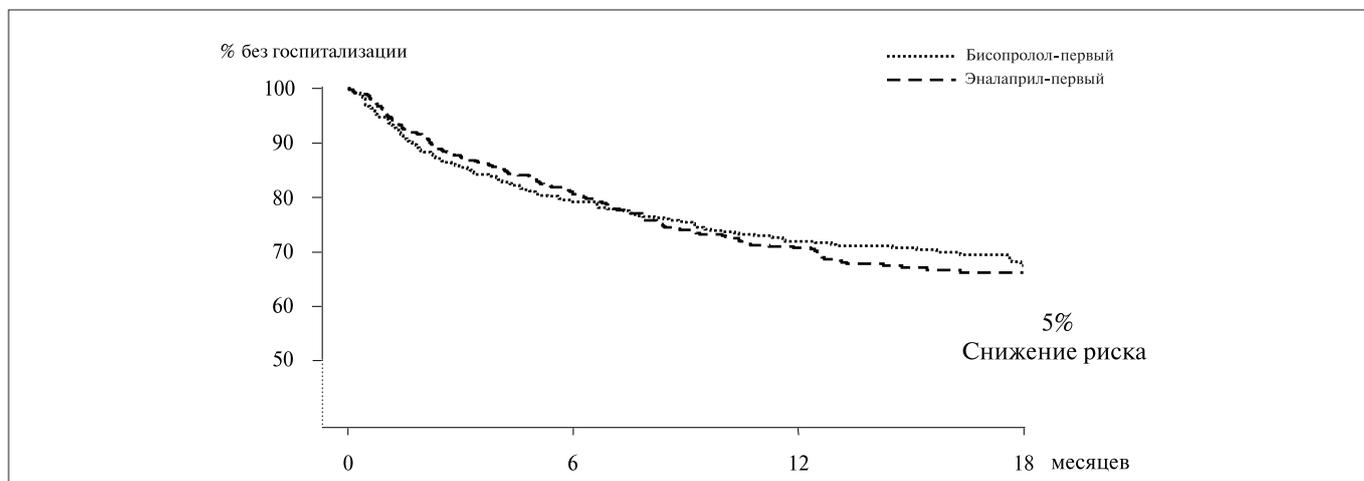
β -адреноблокатор должен быть стартовой терапией ХСН у пациентов с тахикардией, инфарктом миокарда в анамнезе, аритмией (в том числе, мерцательной), с почечной недостаточностью. В то же время, предпочтительнее начинать терапию с иАПФ у пациентов с брадикардией или при наличии сопутствующей хронической обструктивной болезни лёгких.

Заключение

К настоящему времени завершено более 30 плацебо-контролируемых исследований, включивших свыше 20 000 больных ХСН, которые показали способность β -адреноблокаторов снижать смертность больных с декомпенсацией на 29 %, что даже больше, чем при применении иАПФ. В ряду этих исследований: MDC [21] с β_1 -селективным β -блокатором метопролола тартратом (около 400 больных с ХСН на почве ДКМП), MERIT-HF [22] с β_1 -селективным β -блокатором метопролола сукцинатом замедленного высвобождения (почти 4 000 больных с ХСН II-IV ФК), COPERNICUS [23] с неселективным β_1 - и β_2 -блокатором с α_1 -блокирующими свойствами

Рис. 3

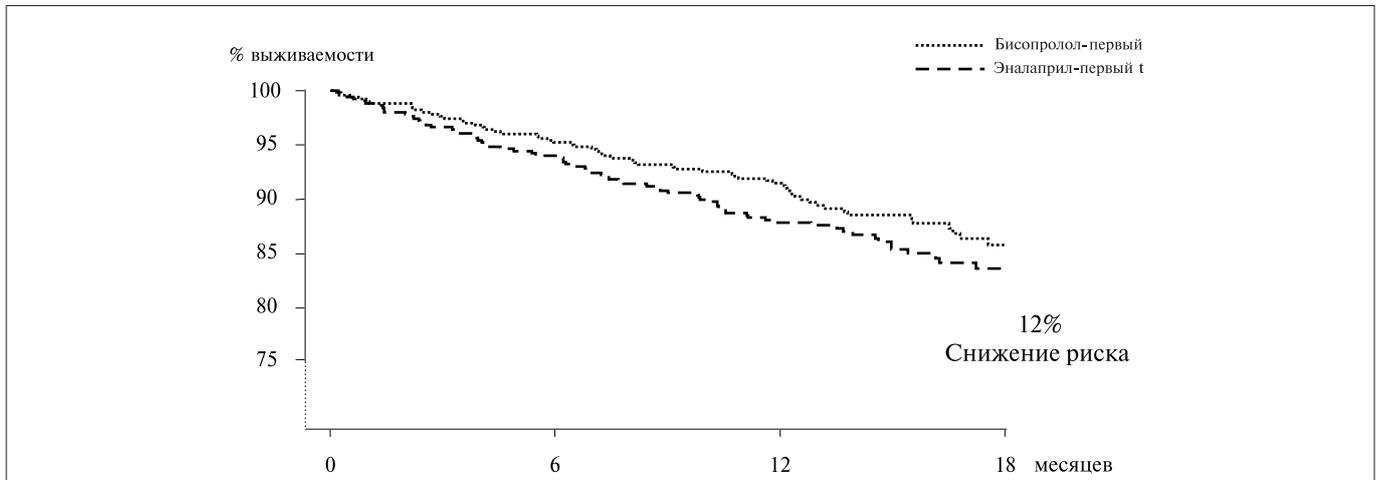
Госпитализация по всем причинам в течение периода наблюдения



DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320

Рис. 4

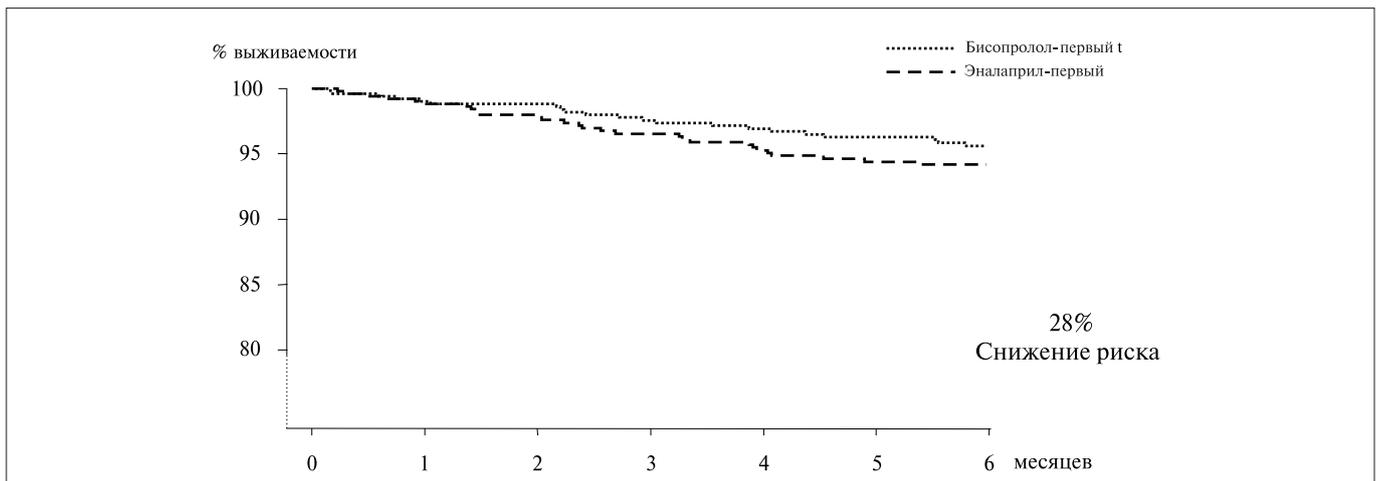
Выживаемость в течение периода наблюдения



DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320

Рис. 5

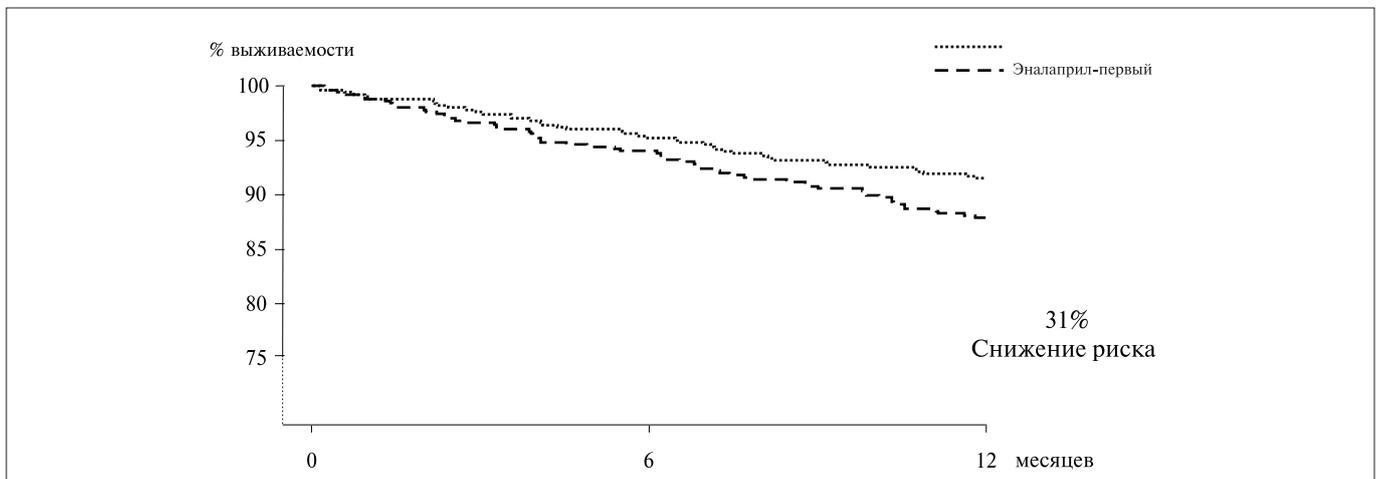
Выживаемость в конце монотерапии



DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320

Рис. 6

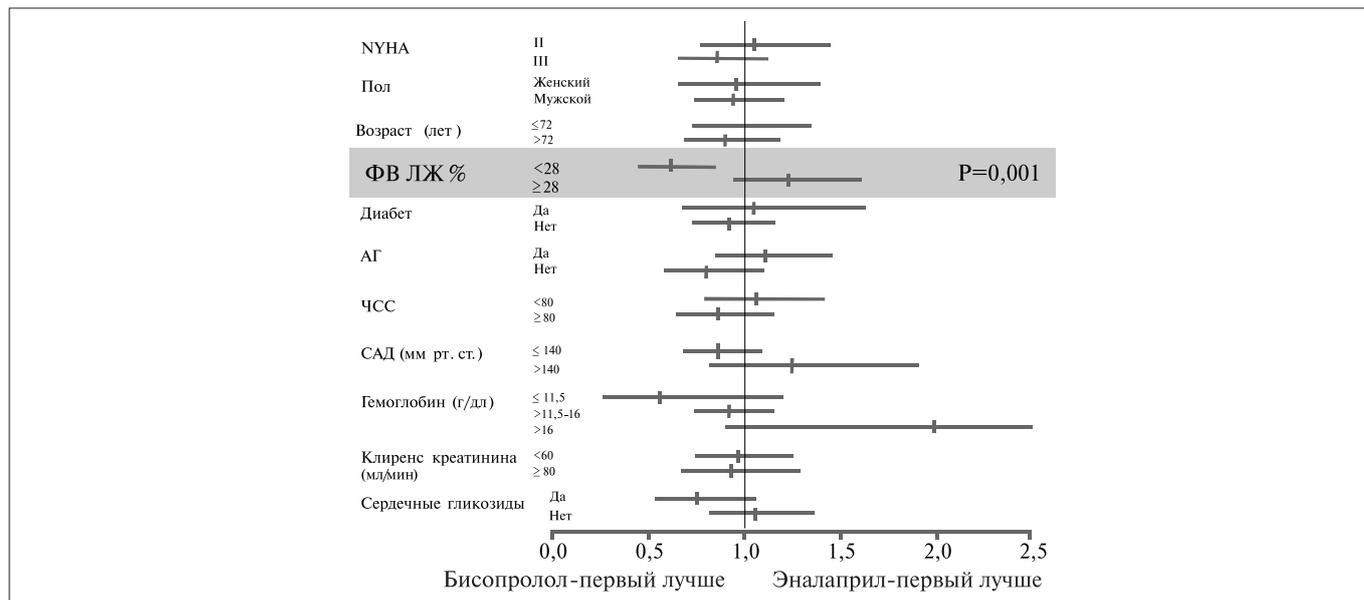
Выживаемость течение одного года



DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320

Рис. 7

Субгруппы: первичные конечные точки



DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320

Таблица 5

Безопасность

	Бисопролол-первый (n=504)		Эналаприл-первый (n=502)	
	Число (%) больных	Количество сообщений	Число (%) больных	Количество сообщений
Фаза монотерапии				
Серьезные побочные эффекты	113 (22,4)	192	111 (22,1)	163
Все побочные эффекты	316 (62,7)	813	319 (63,5)	861
Весь период исследования				
Серьезные побочные эффекты	184 (36,5)	360	187 (37,3)	354
Все побочные эффекты	396 (78,6)	1589	395 (78,7)	1769

Все различия статистически недостоверны
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320

Рис. 8

Количество пациентов, у которых последняя назначенная доза была более 50% от целевой

	Бисопролол-первый	Эналаприл-первый	
Бисопролол более 5 мг x 1	86%	72%	P<0,001
Эналаприл более 5 мг x 2	82%	90%	P<0,001

Таблица 6

Стратегия выбора стартовой терапии ХСН

Стартовая терапия ББ	Стартовая терапия иАПФ
Тахикардия	Брадикардия
Перенесенный инфаркт миокарда	ХОБЛ
Аритмии (в т. ч. мерцательная аритмия)	
Почечная недостаточность	

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320

карведилолом (более 2 200 больных с ХСН с исходной фракцией выброса левого желудочка < 25%), COMET [24], включавшее более 3 000 больных ХСН и напрямую сравнивавшее карведилол с метопрололом тартратом, SENIORS [25] с β_1 -селективным β -блокатором небивололом (более 2 100 больных ХСН старше 70 лет) исследования CIBIS I, CIBIS II и CIBIS III занимают достойное место и дают практически важную информацию для повседневной клинической практи-

тики. Задача состоит в том, чтобы полученные ценой огромных затрат сил, времени и средств знания воплотились в реальную клиническую практику, приводя к улучшению результатов лечения, в первую очередь повышению выживаемости, качества жизни и уменьшению госпитализаций при такой прогностически неблагоприятной, затратной для здравоохранения патологии, как ХСН.

Литература

1. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet*. -1997.349:375.
2. Fagerberg B., et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. -1999.-353:2001.
3. Packer M., et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1996. 334:1349.
4. Waagstein F., et al. For the Metoprolol in dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*, 1993. 342:1441.
5. Davidov M. E., et al. Bisoprolol, a once-a-day beta-blocking agent for patients with mild to moderate hypertension. *Clin. Cardiol.*, 1994. 17:263.
6. Doughty R. N., et al. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure: a systematic overview of randomized trials. *Eur. Heart J.* 1997. 18: 560.
7. Heidenreich P. A., et al. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997. 30:27.
8. Lechat P., et al. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation*, 1998. 98:1184.
9. CIBIS Investigators and Committees: Lechat Ph., et al. A randomized trial of β -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*, 1994. 90:1765.
10. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet*, 1999. 353:9.
11. *Circulation* 4 сентября 2005 (опубликовано «on-line»). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320.
12. CIBIS Investigators and Committees: Lechat Ph. et al. A randomized trial of β -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*, 1994. 90:1765.
13. Copie X., et al. Effects of β -blockade with bisoprolol on heart rate variability in advanced heart failure: analysis of scatterplots of R-R intervals at selected heart rates. *Am. Heart J.*, 1996. 132:369.
14. Pousset F., et al. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1996. 77:612.
15. Schadlich P. K., et al. Economic evaluation of the cardiac insufficiency bisoprolol study for the Federal Republic of Germany. *Pharmacoeconomics*, 1998. 13 (1 Pt. 2):147.
16. Levy P., et al. A cost-minimization of heart failure therapy with bisoprolol in the French setting: an analysis from CIBIS trial data. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1998. 12:301.
17. Malek M., et al. A cost minimization analysis of cardiac failure treatment in the UK using CIBIS trial data. *Int. J. Clin. Pract.*, 1999. 53 (1):19.
18. Lechat P. for the CIBIS II Scientific Committee. Design of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II). *Fundam. Clin. Pharmacokin.*, 1997. 11:138.
19. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet*, 1999. 353:9.
20. McMurray J. CIBIS and health economics. Presentation at the ESC congress. — Barcelona: 1999.
21. Waagstein F., Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*. 1993, 342: 1441-1446.
22. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353: 2001-2007.
23. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1651-1658.
24. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 362: 7-13.
25. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005; 26: 215-225.