

Ефективність біспрололу порівняно з іншими β -блокаторами та іншими класами антигіпертензивних препаратів: когортне дослідження в Clinical Practice Research Datalink

Традиційна схема лікування артеріальної гіпертензії складається з п'яти основних класів препаратів: β -блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), блокаторів кальцієвих каналів (БКК) і діуретиків [1]. Сучасні настанови відрізняються стосовно рекомендацій щодо використання β -блокаторів у пацієнтів із гіпертензією. Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) і Європейського товариства гіпертензії (ESH) пропонують застосовувати β -блокатори на будь-якому етапі лікування при показаннях для їх використання, наприклад серцева недостатність, стенокардія, постінфарктний стан, миготлива аритмія, вагітні жінки, молоді жінки, які планують вагітність [1]. Однак деякі національні рекомендації [2], не рекомендують використовувати β -блокатори як препарати першого ряду при гіпертензії.

Артеріальний тиск (АТ) є значущим і добре оціненим клінічним показником для порівняння класів антигіпертензивних засобів через його кореляцію із серцево-судинними подіями, як-от серцева недостатність, інсульт, інфаркт міокарда та раптова смерть [1]. У ході метааналізу 354 рандомізованих клінічних досліджень отримано дані про подібні середні значення зниження АТ, скориговані за плацебо, в разі призначення п'яти основних класів антигіпертензивних засобів [3]. Окрім того, в ході нещодавнього неінтервенційного дослідження, проведеного у США, стало відомо, що β -блокатори забезпечують зрівняне зниження АТ порівняно з іншими антигіпертензивними класами [4]. Однак обмеженням цього дослідження було те, що зміни АТ оцінювали лише як різницю між двома вимірюваннями: перед початком лікування та під час останнього запису АТ із періодом спостереження від 1 тиж до 1 року, що закінчувався в найбільш ранній термін перед зміною терапії [4].

Іншим обмеженням вищезазначених досліджень є оцінка різних типів β -блокаторів як однієї категорії [5], а це означає, що ефективність окремих β -блокаторів недостатньо вивчена. β -Блокатори – гетерогенний клас із різними механізмами дії, включаючи антагоністи β -адренергічних рецепторів 1, 2 і 3 (β_1 , β_2 і β_3). β -Блокатори I покоління є неселективними та блокують як β_1 -, так і β_2 -рецептори. β -Блокатори II та III поколінь є селективними до β_1 -рецепторів, які активуються під час серцевого скорочення. β -Блокатори III покоління мають додаткову вазодилаторну дію, блокуючи α_1 -адренорецептори та активуючи β_3 -адренорецептори [6]. Біспролол – β -блокатор II покоління з високою селективністю до β_1 -рецепторів [7, 8]. Оскільки різноманітні β -блокатори мають різні механізми дії, необхідні додаткові дослідження, щоб оцінити можливі відмінності в ефективності та безпеці між біспрололом й іншими підтипами β -блокаторів.

Основною метою цього дослідження було порівняння середньої варіації систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) у пацієнтів із нещодавно діагностованою гіпертензією, які розпочали лікування біспрололом, порівняно з іншими β -блокаторами або антигіпертензивними засобами різних класів. Вторинні цілі – порівняння часу досягнення контрольованого АТ і ризику розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу, дисліпідемії, ожиріння та еректильної дисфункції.

Матеріали та методи

Було реалізовано новий когортний дизайн з активним компаратором – це

неінтервенційне дослідження, засноване на даних, які регулярно отримували з UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD) – бази даних первинної медичної допомоги, що збирає анонімні електронні медичні записи пацієнтів від лікарів загальної практики та охоплює >50 млн пацієнтів у Великобританії.

Базовий рівень і період спостереження

Учасники дослідження – всі пацієнти (віком ≥ 18 років) з бази даних CPRD, які нещодавно розпочали монотерапію антигіпертензивним препаратом (01.01.2000 – 31.12.2017 рр.). Дата першого призначення антигіпертензивного препарату визначалася як індексна. Що стосується індексної дати, то всі пацієнти не мали даних про призначення будь-яких антигіпертензивних препаратів у попередньому році; гіпертонічна хвороба в них уперше була діагностована протягом попередніх 6 міс.

Протягом базового періоду, визначеного як рік до індексної дати (включно), для коригування показника схильності до ризику оцінювали прийом інших лікарських засобів, що не стосувалися лікування підвищеного АТ, та супутні захворювання. За пацієнтами спостерігали з індексної дати + 1 день до першої появи будь-якої з таких подій: додавання іншого антигіпертензивного препарату до основного лікування, припинення основного лікування, смерть пацієнта, дата виписки або закінчення періоду дослідження (31.12.2018 р.).

Пацієнти були розподілені до однієї з п'яти когорт лікування на основі антигіпертензивної монотерапії, розпочатої в індексну дату: біспролол, інші β -блокатори, ІАПФ/БРА, БКК або діуретики. Когорта біспрололу складалася виключно з пацієнтів, які отримували біспролол (Конкор) як монотерапію. Когорта інших β -блокаторів передбачала будь-яку іншу монотерапію β -блокаторами: ацебутолол, атенолол, бетаксоллол, картеолол, карведилол, целіпролол, лабетолол, метопролол, надолол, небіволол, окспренолол, піндолол, пропранолол або тимолол.

Загалом 267 352 пацієнти відповідали критеріям. До встановлення відповідності хворі в когортах БКК і діуретиків були найстаршими (середній вік складав 64 роки), а в когортах ІАПФ/БРА – наймолодшими (середній вік становив 53 роки). Більша частка пацієнтів у когорті біспрололу мала стенокардію (3,9 проти 0,2-1,6% в інших когортах) та аритмію (7,9 проти 0,4-0,9%), тоді як більша частка хворих у когортах ІАПФ/БРА – ЦД 2 типу (10,9 проти 1,5-2,8%). Окрім того, більша частка

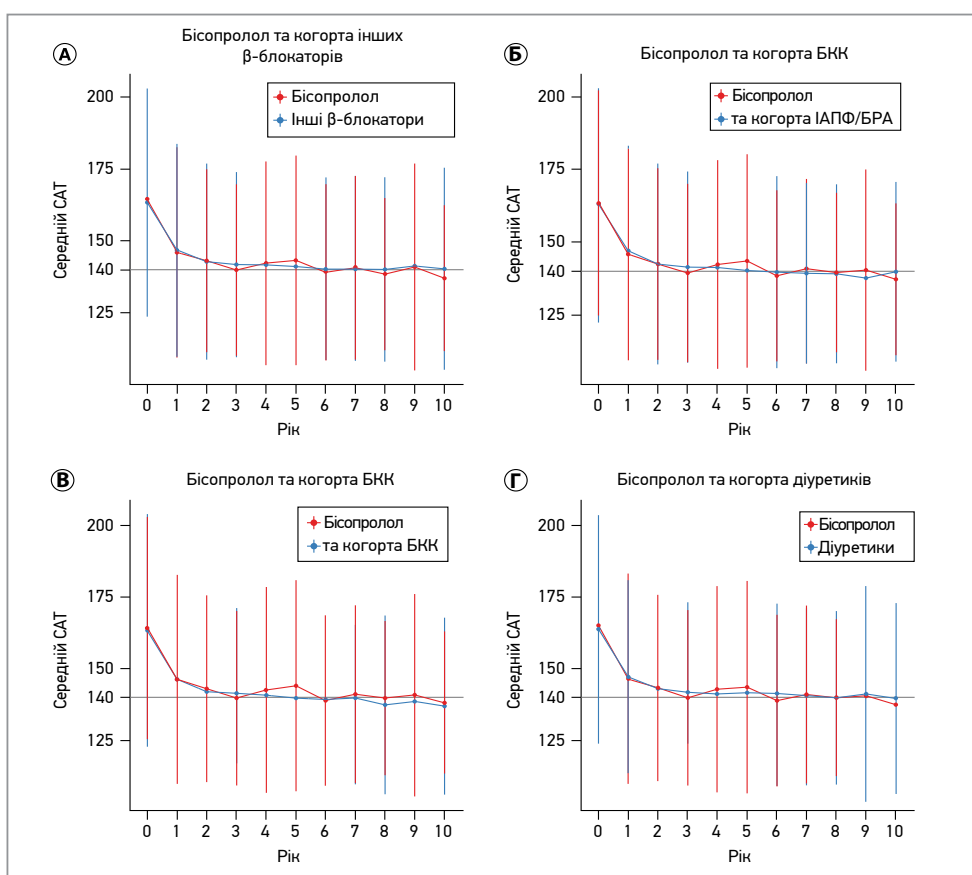


Рис. 1. Середні траєкторії САТ протягом періоду спостереження (у роках)

Примітки: вертикальні лінії демонструють 95% довірчий інтервал (ДІ); А – середні траєкторії САТ у когорті біспрололу проти інших β -блокаторів протягом періоду спостереження; Б – середні траєкторії САТ у когорті біспрололу проти ІАПФ/БРА протягом періоду спостереження; В – середні траєкторії САТ у когорті біспрололу проти БКК протягом періоду спостереження; Г – середні траєкторії САТ у когорті біспрололу проти діуретиків протягом періоду спостереження.

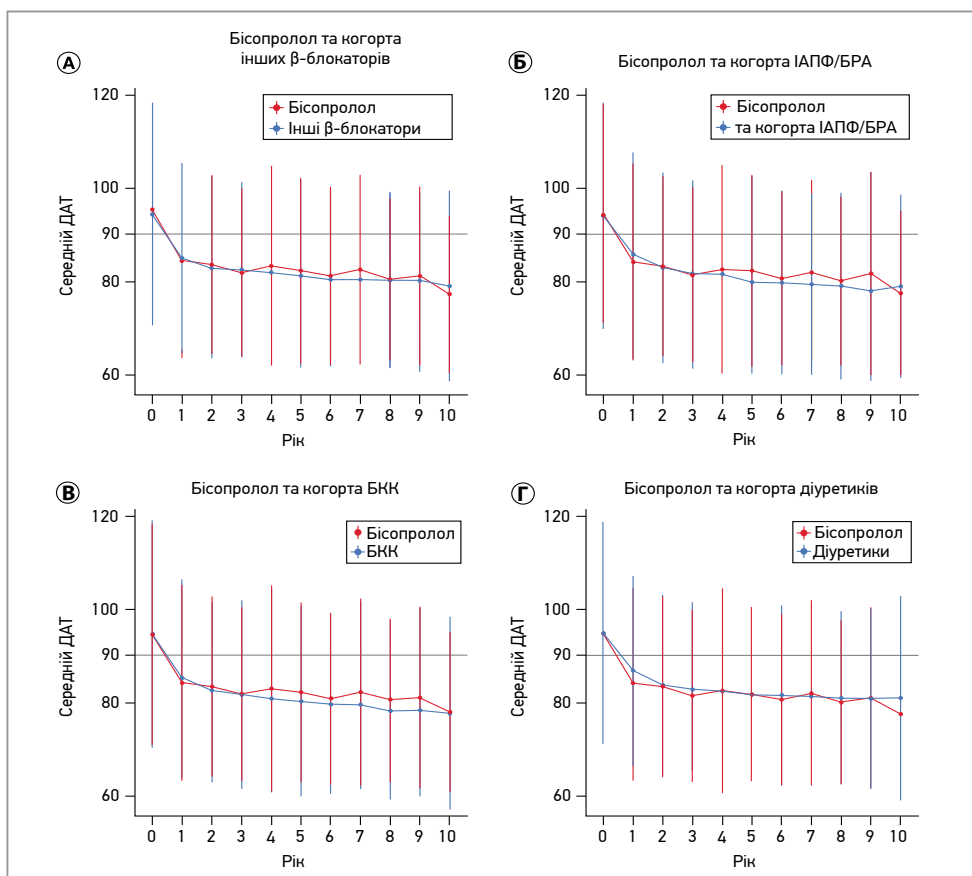


Рис. 2. Середні траєкторії ДАТ протягом періоду спостереження (у роках)

Примітки: вертикальні лінії демонструють 95% ДІ; А – середні траєкторії ДАТ у когорті біспрололу проти інших β -блокаторів протягом періоду спостереження; Б – середні траєкторії ДАТ у когорті біспрололу проти БКК протягом періоду спостереження; Г – середні траєкторії ДАТ у когорті біспрололу проти діуретиків протягом періоду спостереження.

пацієнтів у когорті бісопрололу отримувала антитромбоцитарні препарати (22,6 проти 9,2-10,6%). Тривалість подальшого спостереження була різною в різних когортах і коливалася від середньої (4,6 міс) для когорти діуретиків до 14,7 міс для когорти ІАПФ/БРА.

Результати

Первинним результатом цього дослідження було визначення середньої варіації САТ і ДАТ у когортах протягом періоду спостереження; вторинні результати – контрольований стан АТ (САТ <140 мм рт. ст. або ДАТ <90 мм рт. ст.) і неконтрольований стан АТ протягом періоду спостереження, маніфестація ЦД 2 типу, розвиток дисліпідемії, еректильної дисфункції або ожиріння.

Артеріальний тиск

Після зіставлення між когортами середній початковий САТ варіював від 160 до 163 мм рт. ст., тоді як середній вихідний ДАТ – від 94 до 96 мм рт. ст. Протягом періоду спостереження всі когорти показали однакові траєкторії зниження середнього САТ (рис. 1) і ДАТ (рис. 2).

Різниця в середній варіації САТ і ДАТ між бісопрололом та відповідними когортами протягом цього часу не перевищувала 3 мм рт. ст. (табл.). Вона була значущою лише порівняно з діуретиками; суттєвих відмінностей у часі, необхідному для переходу від неконтрольованого до контрольованого АТ, майже в усіх когортах не спостерігалось, однак у когорті діуретиків відзначався дещо нижчий рівень досягнення контрольованого АТ порівняно з когортою бісопрололу.

Аналіз показав, що в реальних умовах не виявлено відмінностей між монотерапією бісопрололом та іншими терапевтичними класами в контролі гіпертензії протягом середнього періоду спостереження, що охоплював від 4,6 до 14,7 міс. Отже, під час кожного прямого порівняння не було виявлено різниці в часі, необхідному для досягнення контролю АТ.

Результати щодо безпеки

ЦД 2 типу. Жодної різниці в ризику розвитку ЦД 2 типу не спостерігалось в більшості когорт, за винятком нижчого ризику в когорті бісопрололу порівняно з когортою ІАПФ/БРА. Цей висновок слід інтерпретувати з обережністю, оскільки пацієнтам із ЦД 2 типу частіше призначають ІАПФ/БРА [1]; в цьому дослідженні частка хворих із переддіабетом виявилася найвищою в когорті ІАПФ/БРА.

Дисліпідемія. Різниця в ризику дисліпідемії між бісопрололом та когортою інших β-блокаторів не спостерігалось.

Ожиріння. Це дослідження не показало жодної різниці в ризику розвитку ожиріння (визначається як індекс маси тіла ≥30 кг/м²) між пацієнтами з артеріальною гіпертензією, які отримували бісопролол, порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами. Низька активність симпатичної нервової системи вважається фактором ризику збільшення маси тіла та розвитку ожиріння. Метаболічні та симпатичні сигнали передаються через β₂-адренорецептори в жировій тканині [35]. Оскільки бісопролол є високоселективним щодо β₁-рецепторів [7, 8], очікується, що він не впливатиме на адипоцити чи іншим чином не перешкоджатиме регуляції маси тіла.

Еректильна дисфункція. У цьому дослідженні не спостерігалось різниці в ризику еректильної дисфункції між когортами.

Таблиця. Поздовжня змішана модель узгоджених і скоригованих коефіцієнтів для САТ та ДАТ й інтенсивність переходу моделі з кількома станами між контрольованим і неконтрольованим станами

Препарати	Поздовжня змішана модель і скоригований коефіцієнт схильності (Ді 98,75%)		Неконтрольований АТ до контрольованого
	САТ	ДАТ	
Бісопролол та інші β-блокатори	1,20 мм рт. ст. (-0,01, 2,40)	0,46 мм рт. ст. (-0,18, 1,11)	0,97 (0,89, 1,05)
Бісопролол та ІАПФ/БРА	0,20 мм рт. ст. (-0,86, 1,25)	0,91 мм рт. ст. (0,27, 1,55)	1,05 (0,98, 1,13)
Бісопролол та БКК	-0,85 мм рт. ст. (-1,83, 0,13)	0,59 мм рт. ст. (-0,04, 1,22)	0,94 (0,87, 1,01)
Бісопролол та діуретики	1,58 мм рт. ст. (0,54, 2,62)	2,97 мм рт. ст. (2,32, 3,61)	0,92 (0,85, 0,99)

Примітка: скоригований коефіцієнт САТ бісопрололу порівняно з іншими β-адреноблокаторами, що дорівнює 1,20 мм рт. ст., свідчить про те, що в пацієнтів, які отримували інші β-адреноблокатори, САТ у середньому був на 1,20 мм рт. ст. вищим, ніж у хворих, котрі отримували бісопролол протягом періоду спостереження.

Висновки

В ході цього дослідження підтверджено можливість широкого застосування Конкору в пацієнтів із гіпертензією. Була встановлена відсутність різниці в строках зниження АТ між основними класами антигіпертензивних засобів. Відмінності в середній варіації САТ і ДАТ становили ≤3 мм рт. ст. між бісопрололом порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами. Що стосується безпеки, то не спостерігалось відмінностей між бісопрололом та іншими класами антигіпертензивних засобів щодо ризику ЦД 2 типу, ожиріння та еректильної дисфункції, був помічений підвищений ризик розвитку дисліпідемії лише порівняно з діуретиками.

За матеріалами: Foch C., Allignol A., Hohenberger T. et al. Effectiveness of bisoprolol versus other β-blockers and other antihypertensive classes: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. J. Comp. Eff. Res. (2022) 11(6): 423-436.

Підготувала **Юлія Котикович**

UA-CONC-PUB-012023-095



КОНКОР® КОНКОР® КОНКОР®

ОРИГІНАЛЬНИЙ БІСОПРОЛОЛ

ЖИТТЯ НА ВИСОКІЙ ШВИДКОСТІ?

НЕ РИЗИКУЙ! КОНТРОЛЮЙ!

**УНІВЕРСАЛЬНИЙ*
КАРДІОСЕЛЕКТИВНИЙ
β-БЛОКАТОР ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ АГ, ХКС, ХСН¹⁻⁶**

*Конкор має збалансовану фармакокінетику, що визначають його клінічні переваги¹⁾. АГ – артеріальна гіпертензія, ХКС – хронічний коронарний синдром, ХСН – хронічна серцева недостатність.
 1) Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Конкор. В. та КонкорФарм. © 2008. М. et al. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with systemic arterial hypertension: results of the CONCOR study. Pharmacological research 39 (2009) 106-113. 2) The Concor Study: Bisoprolol Versus Study II (CBS-02) in combination with calcium antagonists and/or diuretics in the treatment of hypertension in high-risk patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2007 Aug;9(8):814-24. 3) Medical treatment for stable heart failure. European Society of Cardiology Guidelines (The ESC Heart Failure Study). Am J Heart Fail. 2007 Mar;11(3):171-8. 4) Effects of the combination of bisoprolol and calcium antagonists on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol. 1998 Jun;31(12):1331-8. 5) Predictors of cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 6) Effects of the combination of bisoprolol and calcium antagonists on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol. 1998 Jun;31(12):1331-8. 7) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 8) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 9) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 10) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 11) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 12) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 13) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 14) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 15) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 16) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 17) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 18) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 19) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 20) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 21) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 22) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 23) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 24) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 25) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 26) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 27) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 28) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 29) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 30) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 31) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 32) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 33) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 34) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 35) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 36) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 37) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 38) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 39) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 40) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 41) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 42) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 43) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 44) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 45) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 46) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 47) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 48) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 49) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 50) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 51) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 52) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 53) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 54) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 55) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 56) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 57) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 58) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 59) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 60) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 61) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 62) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 63) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 64) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 65) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 66) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 67) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 68) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 69) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 70) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 71) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 72) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 73) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 74) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 75) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 76) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 77) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 78) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 79) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 80) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 81) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 82) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 83) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 84) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 85) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 86) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 87) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 88) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 89) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 90) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 91) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 92) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 93) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 94) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 95) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 96) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 97) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 98) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 99) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8. 100) Bisoprolol in the treatment of hypertension: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar;49(12):1271-8.