

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТОВ БИСОПРОЛОЛА

Дмитриева Н.А.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Бета-адреноблокаторы (ББ) — обширная группа препаратов, эффективно применяющихся при лечении различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. История их использования уходит в 60-е годы XX века. Первоначально их применяли при лечении стабильной стенокардии как препараты, обладающие антиангинальным действием. К концу 90-х годов XX века ББ и диуретики стали рассматриваться как основная группа антигипертензивных препаратов. В дальнейшем широкое использование их в качестве антигипертензивных препаратов (АГП), а также способность ББ снижать вероятность осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) — в первую очередь у больных, перенесших инфаркт миокарда, — улучшать прогноз жизни больных с хронической сердечной недостаточностью позволило им стать фундаментальной составляющей лекарственной терапии всех основных сердечно-сосудистых заболеваний. Однако выбор препарата и применение его в лечении каждого конкретного больного ставит практикующего врача перед достаточно сложной проблемой. Особенно актуальна эта проблема при лечении артериальной гипертензии (АГ), учитывая большое разнообразие препаратов на российском рынке.

Позиции ББ в настоящее время. Современные рекомендации по лечению АГ допускают использование пяти основных групп антигипертензивных препаратов (или их комбинаций): ингибиторы превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина 1, антагонисты кальция, ББ, диуретики. Эффективность ББ доказана результатами многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (Medical Research Council, International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension, Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives и др.), что нашло отражение в соответствующих международных и национальных клинических рекомендациях, рассматривающих ББ как препараты первого ряда для лечения АГ наряду с тиазидными диуретиками, антагонистами кальция и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [11,7,22]. По мнению авторитетных источников, которые участвовали в подготовке проекта таких рекомендаций, существенная роль, отводимая ББ, была основана предположительно на доказательствах снижения частоты развития осложнений и смертности больных с АГ при использовании препаратов этого класса.

Сохранили ли свои позиции ББ при лечении АГ в настоящее время? Результаты тщательного анализа существующих доказательств стали основанием для сомнений в эффективности и безопасности применения ББ при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с АГ. По мнению некоторых авторов [5], национальным комитетам по созданию рекомендаций следует пересмотреть мнение о ББ как препаратах первого ряда для лечения АГ. В результате в названиях статей стали появляться фразы, отражающие мнение авторов о нецелесообразности широкого использования ББ. Так, Национальный институт здоровья и клинического качества (NICE) Великобритании совместно с Британским обществом по изучению АГ исключил ББ из средств первой линии в лечении неосложненной гипертензии [15].

Одним из первых исследований, результаты которого позволили усомниться в универсальности ББ при лечении АГ, стало исследование MRC Old (Medical Research Council trial of treatment of hypertension older adults), в которое были включены 4396 пожилых больных АГ. В данном исследовании диуретики превосходили ББ по влиянию на вероятность возникновения мозгового инсульта и коронарных событий [19]. В ходе другого исследования British Medical Research Council study in the elderly было установлено, что монотерапия ББ у больных АГ пожилого возраста не только неэффективна, но, в случаях добавления их к диуретику, эффективность антигипертензивной терапии отчетливо уменьшалась [19]. В соответствии с существовавшей в то время практикой в качестве ББ в этом исследовании был выбран селективный ББ — атенолол, применение которого в течение первого года терапии приводило к менее выраженному снижению уровня АД по сравнению с приемом гидрохлоротиазида. F. H. Messerli et al. уже в то время начали высказывать сомнения в эффективности применения ББ как средств первого ряда для лечения неосложненной АГ [18]. В ходе выполнения большинства клинических испытаний антигипертензивных препаратов в группе стандартной терапии, которая служила контролем, обычно применяли тиазидные диуретики и/или бета-блокаторы, в том числе, нередко — селективный бета-блокатор атенолол. В целом к 2005 г. были выявлены очень небольшие различия между применением стандартной терапии и более современными препаратами в частоте развития

осложнений ССЗ. Другим исследованием, в котором ББ оказывал такое же снижение артериального давления (АД) как антагонист рецепторов ангиотензина (АРА), но существенно уступал последнему по влиянию на вероятность развития осложнений АГ (фатального и нефатального мозгового инсульта), было широко известное LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) [9]. К тому же ББ вызывал больше побочных действий, чем АРА.

В последние годы при проведении ряда мета-анализов, обобщивших вклад разных АГП во влиянии на исходы АГ, роль ББ также оценивалась по-разному. Так, результаты мета-анализа, выполненного специалистами по лечению АГ, в котором сравнивалась эффективность различных АГП как с плацебо, так и между собой, продемонстрировали, что ББ не отличались от других групп АГП как по влиянию на общую смертность, так и на отдельные сердечно-сосудистые осложнения, в том числе и на мозговой инсульт. Выбор препарата не имел существенного значения. Для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений главным условием было снижение уровня АД [21]. Президент международного общества по борьбе с гипертензией (the International Society of Hypertension) и участник наблюдательных комитетов многих крупных антигипертензивных испытаний Lars Lindholm et al. провел мета-анализ исследований с целью выяснения эффективности монотерапии атенололом и другими β -блокаторами у больных с АГ. После поиска в Кохрановской библиотеке (The Cochrane Library) и PubMed в мета-анализ включались только рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные лечению первичной АГ, в которых, по крайней мере половина участников в группе вмешательства получала β -блокаторы в качестве терапии первой линии [16]. Были прослежены все случаи смерти и сердечно-сосудистая заболеваемость (инфаркт миокарда и инсульт). Анализировались 2 основные группы РКИ: сравнивающих β -блокаторы с другими антигипертензивными препаратами или сравнивающих β -блокаторы с плацебо/отсутствием терапии. Кроме того, выполнен анализ в 3 подгруппах больных: 1) принимавших атенолол; 2) принимавших другой β -блокатор; 3) принимавших комбинированную терапию β -блокатором и диуретиком в тех случаях, когда >50% больных начинали лечение с монотерапии β -блокатором. Основным выводом данного мета-анализа явилось заключение о недостаточной эффективности монотерапии β -блокаторами пациентов с первичной АГ в сравнении с другими антигипертензивными препаратами, что привело к неоптимальному снижению риска инсульта. Авторы полагают, что ББ не должны оставаться препаратами первого ряда в лечении АГ и не должны использоваться в качестве препаратов контроля в РКИ, посвя-

щенных терапии первичной АГ. Обсуждая возможные причины сохранения позиции ББ как препаратов первой линии в современных руководствах, авторы отмечают, что, во-первых, более половины лиц, включенных в мета-анализ, вошли в испытания, результаты которых опубликованы совсем недавно (с 2002 г.), а во-вторых, ранние работы по оценке эффективности ББ часто анализировались совместно с диуретиками.

Нерешенным остается вопрос, почему при сходном снижении АД прием ББ менее эффективен в профилактике сердечно-сосудистых событий, чем применение других антигипертензивных препаратов. По мнению авторов, потенциальную роль могут играть известные негативные метаболические воздействия ББ, а также их неполный гемодинамический эффект: снижение, главным образом, центрального АД при недостаточном воздействии на периферическое кровообращение и гипертрофию левого желудочка [16].

В другом крупном мета-анализе (2008), выполненном коллективом исследователей по лечению АГ (Blood Pressure Lowering Treatment Trials Collaboration), также не было выявлено различий во влиянии ББ и ингибиторов АПФ или антагонистов кальция на вероятность осложнений АГ как у пожилых, так и у больных более молодого возраста [6]. Данные же мета-анализа, выполненного под руководством F. Messerli, выявили увеличение риска мозгового инсульта у пожилых больных, что позволило авторам сделать вывод, что ББ не должны использоваться как препараты первой линии для предупреждения сердечной недостаточности [4]. При анализе вторичных исходов ББ не отличались от других АГП по влиянию на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от инфаркта миокарда.

Проведенный мета-анализ с включением результатов 22 РКИ у больных без признаков сахарного диабета подтвердил, что ББ существенно уступают другим АГП и плацебо в вероятности возникновения новых случаев сахарного диабета [10]. Следует отметить, что во все мета-анализы включались РКИ, в которых использовались ББ первого поколения; ББ, однако, представляют неоднородную группу препаратов.

В настоящее время рассматриваются 3 генерации ББ (Dr K. Stoschitzky):

Представители первой генерации используются только как дополнительные к основной терапии при гипертиреозидизме или портальной гипертензии (пропранолол) или при аритмиях (сotalол);

Представители второй генерации предпочтительно назначаются пациентам с коронарной болезнью сердца (особенно после перенесенного инфаркта миокарда); однако, последнее утверждение не нашло

подтверждения в отношении атенолола, так как в 2-х больших мета-анализах показатели смертности были значительно выше при приеме атенолола, чем на фоне применения представителей других действующих групп. При приеме других ББ имела тенденция к снижению как смертности, так и случаев развития инфаркта миокарда. Поэтому метопролол и бисопролол продолжают рассматриваться как препараты, рекомендуемые в лечении коронарной болезни сердца, тахикардий и сердечной недостаточности.

Препараты третьей генерации с дополнительным вазодилатирующим эффектом особенно целесообразны в лечении пациентов с артериальной гипертензией и/или сердечной недостаточностью. Среди представителей данной генерации не отмечено развития такого побочного эффекта как метаболические нарушения.

Хотя во всех случаях выбор препарата определяется его фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, а также доказательными данными о его клинической эффективности, считается, что для ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и дигидропиридиновых антагонистов кальция существует эффект, определяемый принадлежностью препарата к определенному классу. Напротив, ББ существенно различаются по своим характеристикам и клинической эффективности. В настоящее время при использовании ББ для лечения и профилактики осложнений ССЗ предпочтение отдается современным препаратам, к которым можно отнести карведилол — неселективный бета-блокатор с альфа-блокирующим действием, а также селективные бета₁-блокаторы — метопролол и бисопролол. Результаты крупных РКИ свидетельствовали о том, что применение этих трех препаратов приводит к снижению смертности больных с ХСН и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [20, 8, 17].

Важнейшей характеристикой ББ с клинической точки зрения является селективность действия. В зависимости от способности блокировать β_1 - или β_1 и β_2 -адренорецепторы, ББ делятся на селективные и неселективные. Селективность действия обеспечивает снижение риска развития побочных эффектов и расширяет возможности их применения у пациентов с бронхоспастическими заболеваниями, с заболеваниями периферических артерий. С позиций доказательной медицины следует ответить на вопрос о роли ББ второго поколения в лечении АГ. Имеются результаты нескольких РКИ, в которых сравнивались разные ББ, к примеру, исследование Comet и Gemini, где сопоставлялись метопролол и карведилол у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. Существует мнение, что ББ с дополнительными вазодилатирующими свойствами метаболически нейтральны и могут

назначаться больным с метаболическим синдромом. Однако данное положение не нашло еще подтверждения в крупных РКИ.

Оригинальный препарат ББ или дженерик. Пример из практики.

Другой проблемой, встающей перед практическим врачом при лечении больных с АГ, является вопрос о возможности замены оригинального препарата дженериками.

Крупные РКИ проводились с использованием оригинальных препаратов, впервые синтезированных и прошедших полный цикл доклинических и клинических испытаний, активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок [1].

Единственным недостатком оригинальных препаратов зачастую является их высокая стоимость в связи со значительными затратами на создание, доклиническое изучение, проведение клинических испытаний, продвижение на рынке и маркетинг. Изучение клинической эквивалентности оригинальных и генерических препаратов актуально, поскольку известно, что причиной низкой приверженности пациентов к лечению антигипертензивными препаратами являются финансовые соображения и опасения побочных эффектов. Однако именно данные обстоятельства снижают эффективность вторичной профилактики АГ. Важное преимущество дженериков заключается в их более низкой стоимости. При этом замена оригинального препарата дженериком не должна ухудшать качество проводимого лечения. Для доказательства эквивалентности дженерика оригинальному препарату используются данные фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности, необходимые для регистрации препарата. Однако терапевтическая эквивалентность при доказанной биоэквивалентности оригинального и воспроизведенного препарата может иметь существенные отличия. Фактически же нет исследований по влиянию дженериков на твердые конечные точки. Данные о сопоставимости клинического эффекта большинства дженериков и оригинального препарата отсутствуют, поскольку сравнительные исследования выполняются довольно редко. В немногочисленных российских исследованиях оценивалось влияние препаратов на суррогатные конечные точки. В рекомендациях отмечается при этом, что используемый препарат должен быть качественным, хорошо переноситься и обладать удобством приема. В России же доля дженерических препаратов составляет, по различным данным, от 78 до 95%, в то время как в США — 12%, в Японии — 30%, в Германии — 35%, во Франции — 50%, в Англии — 55%, в Италии — 60 %, в Канаде — 64% [2].

В нашем отделе проведено сравнительное рандомизированное исследование по изучению эффективности и переносимости препаратов бисопролола —

одного из наиболее эффективных и хорошо переносимых селективных β_1 -адреноблокаторов бисопролола в виде оригинального препарата конкор® (компания NYCOMED, Merck KGaA, Германия) и относительно нового дженерика бисогамма® (компания WORWAG PHARMA GmbH & Co, Германия). Исследование проводилось с соблюдением основных требований GCP (Good Clinical Practice) с использованием протокола контролируемого рандомизированного перекрестного исследования. Подробно дизайн исследования, протокол, методические особенности представлены в статье, опубликованной в данном журнале в 2007 г [3]. Для практического врача важна доступность сведений о терапевтической эквивалентности дженерика и оригинального препарата с учетом того, что для регистрации препарата подобные исследования не являются обязательными.

В исследование было включено 32 больных с АГ I (66%) и II (34%) стадиями, из них 15 мужчин и 17 женщин в возрасте от 39 до 81 года, Средняя длительность АГ составила 17,9 лет (от 6 мес. до 43 лет). В исследование не включались пациенты со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения, тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Период активного лечения составил 6 недель. После 2-х недельного периода отмены гипотензивной терапии («период отмывания») пациенту назначали 5 мг препарата бисогамма® или 5 мг препарата конкор®. Последовательность назначения курсов препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации. Препарат пациенты принимали однократно утром между 8:00 — 11:00 (желательно в одни и те же часы). При недостаточном антигипертензивном эффекте доза препарата увеличивалась до 10 мг/сут или при выраженной брадикардии ($ЧСС < 55$ уд/мин) или возникновении нарушений проводимости (АВ блокада 1-2 ст.) добавляли 12,5-25 мг гидрохлортиазида (ГХТ). Увеличение дозы бисопролола или добавление тиазидного диуретика проводили после измерения АД и ЧСС и записи ЭКГ. После окончания 1-го этапа пациенту отменяли на 2 недели исследуемые препараты, после чего начинался 2-й этап исследования.

Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов и явлений осуществляли во время каждого визита. Антигипертензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня при окончании 2, 4 и 6-и недель терапии). Терапию считали эффективной при достижении АД $< 140/90$ мм рт.ст. или снижении диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт.ст. и более и/или систолического АД (САД) на 20 мм рт.ст. и более. Исходно обе группы были сопоставимы по основным клиническим показателям.

Оба курса лечения завершили все 32 пациента. Результаты исследования свидетельствовали о сопоставимом эффекте двух препаратов бисопролола — конкора® и бисогаммы® — в комбинации с гидрохлортиазидом у больных гипертензией I-II ст. При этом достижение целевого уровня АД требовало меньших доз оригинального препарата бисопролола, реже возникала необходимость в комбинированном лечении. При проведении индивидуального анализа отмечена тенденция к более выраженному антигипертензивному эффекту конкора®.

Через две недели терапии обоими препаратами отмечено достоверное снижение показателей САД, ДАД и ЧСС, при этом межгрупповой анализ позволил выявить тенденцию к более выраженному снижению ДАД на фоне лечения оригинальным бисопрололом. Целевого уровня САД за этот период достигли 62,5% больных в группе оригинального препарата — бисопролола и 43,7% в группе дженерика, ДАД — 96,9% и 84,4% соответственно (различия статистически достоверны: $p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно, для САД и ДАД).

Монотерапия оригинальным бисопрололом была эффективна в 84,4%, а генерическим — в 62% случаев (достигнут целевой уровень АД), различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Целевого уровня САД и ДАД в результате 6 недель терапии достигли 96,9% больных в обеих группах. В группе оригинального бисопролола 10 мг получали 10 больных, а в группе дженерика — 14; ГХТ был добавлен в дозе 12,5 мг 4 больным и 25 мг — 1 больному в группе оригинального бисопролола и 10 и 2 больным, соответственно, в группе дженерика.

Таким образом, для обеспечения одинакового антигипертензивного эффекта в двух группах потребовались большие дозы бисопролола и ГХТ у больных, принимавших генерический бисопролол (различия по частоте назначения ГХТ и его средней дозы были статистически достоверны: $p = 0,04$).

Средняя доза конкора® на завершающем визите составила 6,5 мг/сут., бисогаммы® — 7,2 мг/сут. (различия статистически недостоверны).

Проанализирована переносимость препаратов и их побочные действия.

Во время исследования у 2 пациентов (у одного на фоне приема оригинального бисопролола, у другого — его дженерика) были зарегистрированы неблагоприятные явления легкой ст. тяжести (в обоих случаях — ОРЗ), не связанные с приемом исследуемых препаратов, не потребовавших их отмены, но потребовавших назначения сопутствующей терапии.

Переносимость терапии, по мнению врачей, была «хорошей» у 96,9% больных в обеих группах.

Таким образом, в данном исследовании отмечена высокая эффективность монотерапии оригинальным бисопрололом, составившая 84,4%, а эффективность генерического препарата (62%)

соответствует литературным данным об эффективности монотерапии [12, 28].

Два препарата бисопролола — конкор® и бисогамма® — в комбинации с ГХТ у больных ГБ I-II стадий сопоставимы по эффективности, однако для достижения целевого уровня АД требуются меньшие дозы оригинального препарата бисопролола. Необходимость в комбинированной терапии при применении оригинального бисопролола реже, чем при генерическом.

Расчеты показали, что для достижения примерно одного и того же эффекта по снижению АД необходимо, чтобы суточная доза бисогаммы® была увеличена в ~ 1,2 раза по сравнению с эффективной суточной дозой конкора®, а потребность в ГХТ в ~2,7 раза выше.

В настоящее время невозможно окончательно оценить соотношение эффектов данных препаратов при длительном лечении, так как срок наблюдения составил 6 недель и количество включенных пациентов было небольшим. Желательно проведение в дальнейшем более длительных сравнительных исследова-

ний с изучением соответствия доз оригинальных и воспроизведенных препаратов, расчета экономической целесообразности замены оригинального препарата на дженерик.

Таким образом, ББ по-прежнему остаются средствами первой линии в лечении пациентов с артериальной гипертензией. При выборе ББ для длительной терапии необходимо учитывать фармакологические особенности препаратов, отдавая предпочтение высокоселективным ББ. Хотя в целом показания к применению ББ для лечения больных с неосложненной АГ уменьшились, в случаях, когда больной находится на более выраженных стадиях сердечно-сосудистого заболевания, то есть у больных с осложненным течением АГ — в первую очередь, с наличием ишемической болезни сердца в виде стенокардии напряжения или перенесенного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, тахикардий, роль бета-блокаторов остается достаточно высокой. При выборе бета-блокатора в такой ситуации предпочтение следует отдавать более современным представителям этого класса препаратов — карведилолу, бисопрололу, метопрололу, небивололу и бетаксололу.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии// Ремедиум 2003; (7-8):4-9.
2. Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность — что стоит за терминами// Неотложная терапия 2004; (1-2): 16-7.
3. Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. и др. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007; (3): 15-21.
4. Bagalore S., Wild D., Parkar S. et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension// J Am Coll Cardiol 2008; 52:1062-72.
5. Beevers D. G. The end of beta blockers for uncomplicated hypertension? // Lancet. 2005; 366: 1510-1512.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials// BMJ. 2008; 336:1121-3.
7. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure National Heart, Lung, and Blood Institute National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension. 2003; 42: 1206-1252.
8. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial // Lancet. 1999; 353: 9-13.
9. Dahlof B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // Lancet. 2002; 359: 995-1003.
10. Elliott W., Meyer P. Incident diabetes in clinical trial of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // Lancet 2007; 369:201-7.
11. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2003; 21: 1011-1053.
12. Perhman W., Bryzinski B., Coulson L. et al. A multifactorial trial to assess combination therapy in hypertension// Arch Inter Med 1994; 154: 1461-8.
13. Guidelines subcommittee. 1999 World Health Organization-international Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension// J Hypertens 1999; 17:151-8.
14. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
15. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. June 2006. www.nice.org.uk.CGO34.GL
16. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should β -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis// Lancet. Oct. 29, 2005; 366: 1545-53.
17. MERIT-HF Study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF) // Lancet. 1999; 353: 2001-2007.
18. Messerli F. H., Grossman E., Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review // JAMA 1998; 279: 1903-1907.
19. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results // BMJ. 1992; 304: 405-412.
20. Packer M., Coats A. J., Fowler M. B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // N Engl J Med. 2001; 344: 1651-1658.
21. Turnbull F.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens of major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials // Lancet 2003; 362:1527-35.
22. Williams B, Poulter N. R., Brown M. J. et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary // BMJ. 2004; 328: 634-640.

Поступила 29/05 — 2009

© Дмитриева Н.А., 2009
E-mail: NDmitrieva@gnicpm.ru
[Дмитриева Н.А. — научный сотрудник].