

КАРДИОСЕЛЕКТИВНЫЙ БЕТА-БЛОКАТОР БИСОПРОЛОЛ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Лупанов В.П.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СР РФ; НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова Москва

Резюме

В статье рассматривается значение современного селективного β -блокатора бисопролола в лечении ИБС. Показано положительное влияние препарата как в плане уменьшения клинических проявлений заболеваний, так и в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и риска смертности.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, лечение, β -блокаторы, бисопролол.

β -адреноблокаторы (β -АБ) применяются в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями уже на протяжении более пятидесяти лет. Препараты вызывают антиангинальный эффект путем снижения потребности миокарда в кислороде (за счет урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижения артериального давления (АД) и сократительной способности миокарда); увеличения доставки к миокарду кислорода (в силу усиления коллатерального кровотока, перераспределения его в пользу ишемизированных слоев миокарда — субэндокарда). β -АБ обладают также антиаритмическим и антиагрегационным действием; снижают накопление кальция в ишемизированных кардиомиоцитах [1,2]. Свойством кардиоселективности (способности избирательно блокировать β_1 -адренорецепторы миокарда) обладают: бисопролол, метопролол, атенолол, бетаксоллол, небиволол и др. (табл. 1). Эти лекарственные препараты значительно реже, чем неселективные β -АБ, вызывают побочные эффекты терапии и поэтому могут применяться у больных при склонности к бронхоспазму и у пациентов с нарушениями периферического кровообращения [3-6].

В нашей стране ситуация с применением β -АБ в терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) неудовлетворительная. При назначении различных эффективных и новых препаратов в России одно из первых мест занимает пропранолол — препарат эффективный, но устаревший и во многих странах замененный другими современными β -АБ [7,8]. Правильно подобрать пациенту эффективный препарат помогает проба с дозированной физической

нагрузкой для оценки эффекта лечения. В рутинной клинической практике, из-за настороженного отношения врачей к β -АБ, эти препараты применяются реже, чем необходимо. Причем, частота их применения становится особенно низкой именно в группах высокого риска осложнений, т. е. у больных, лечение которых может дать максимальный клинический эффект [9,10]. Почему врачи нередко избегают назначения β -АБ больным с ССЗ? Это связано как с переоценкой противопоказаний, опасностью развития побочных эффектов и потерей времени в связи с необходимостью наблюдения за действием препаратов, так и с недостаточными знаниями преимуществ β -АБ по сравнению с другими лекарственными средствами.

Основными показаниями к применению β -АБ являются: наличие стенокардии напряжения, стенокардии при сопутствующей артериальной гипертензии (АГ), сопутствующая сердечная недостаточность, немая (безболевая) ишемия миокарда, ишемия миокарда при сопутствующих нарушениях ритма [11-13]. При отсутствии прямых противопоказаний β -АБ назначают всем больным ИБС, особенно после инфаркта миокарда. Основной целью терапии является улучшение отдаленного прогноза больного ИБС, что является одной из основных задач вторичной профилактики [14]. β -АБ — основные средства вторичной профилактики ИБС после перенесенного инфаркта миокарда и хирургической реваскуляризации миокарда [15,16].

Основные характеристики бисопролола. Кардиоселективный β -АБ бисопролол в настоящее время является одним из наиболее широко используемых лекарственных средств в лечении ИБС. Бисопролол фумарат является высокоселективным β -АБ, избирательность его действия существенно превосходит таковую метопролола и атенолола — наиболее известных селективных β -АБ (табл. 2). Бисопролол не обладает собственной симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим эффектом. Благодаря своим липофильным свойствам препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Из-за длительного периода полувыведе-

Таблица 1

Индекс кардиоселективности бета-адреноблокаторов

Препарат	Отношение β_1 / β_2
Пропранолол	1,8:1
Метопролол	1:20
Атенолол	1:35
Бетаксоллол	1:35
Бисопролол	1:75

Таблица 2

Фармакокинетические показатели и дозы селективных бета-адреноблокаторов [2,8]

Препарат	β_1 селективность	Биодоступность, (%)	Абсорбция (%)	Связь с белками (%)	Липофильность	Период полувыведения, ч.	Доза, мг. Кратность приема в день
Атенолол	+ 2	40-50	45-60	<5-15	0	5-8	25-100 мг 1 р.
Ацебутолол #	+1	30-50	40-70	10-25	++	3-4 (до 8)	200-800 мг 1-2 р.
Бетаксоллол	+2	80	> 90	50	++	12-22	5-20 мг 1 р.
Бевантолол*	+2	50-60	90	95	++	1,6-2	100-200 мг 1-2 р.
Бисопролол	+3	80	>90	30	+	9-12	2,5-10 мг 1 р.
Метопролол	+2	40-50	> 95	10	++	3-4	50-100 мг 1-2 р.
Небиволол*	+4	85-95	> 95	95	++	14-24	2,5-5 мг 1 р.
Целипролол*#	+1	30	30	25-30	0	4-10	200-600 мг 1 р.

Примечание: +1 – индекс кардиоселективности β -АБ (отношение β_1/β_2), * – препараты с дополнительными вазодилатирующими свойствами, # – внутренняя (собственная) симпатомиметическая активность.

ния (10-12 ч.) бисопролол назначают 1 раз в день. Пик действия бисопролола – через 2-4 ч после приема, продолжительность эффекта – до 24 ч. Бисопролол не взаимодействует с другими препаратами, используемыми для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Прием пищи не влияет на фармакокинетику бисопролола. Нарушение функции почек почти не влияет на концентрацию препарата в крови; лишь при выраженной почечной недостаточности требуется коррекция дозы препарата.

Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы носит линейный характер, индивидуальные колебания ее невелики, что обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата [17,18].

Особенности метаболизма бисопролола определяют его клинические преимущества: возможность приема один раз в сутки, отсутствие необходимости коррекции дозы при патологии печени и почек, у пожилых пациентов, при совместном применении с другими лекарственными препаратами, а также высокую безопасность лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями – такими, как сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, патология периферических артерий.

β -АБ являются основными препаратами в лечении стабильной стенокардии напряжения. Их антиангинальное действие обусловлено отрицательным инотропным и хронотропным эффектами, что приводит к снижению потребности миокарда в кислороде, а за счет удлинения диастолы – к продолжительности перфузии сердечной мышцы. Кроме того, увеличение продолжительности перфузии миокарда в диастолу в результате снижения ЧСС способствует улучшению доставки кислорода к миокарду. При наличии большого выбора современных препаратов группы β -АБ некоторые врачи применяют недостаточно эффективные из них и в минимальных дозах.

Предпочтение β -АБ следует отдавать: 1) при наличии четкой связи между развитием приступа стено-

кардии и физической нагрузкой; 2) при сопутствующей АГ; 3) наличии нарушений ритма сердца (суправентрикулярной или желудочковой аритмии); 4) при перенесенном инфаркте миокарда.

Эквивалентными считаются такие дозы β -АБ, которые способствуют одинаковому уменьшению прироста ЧСС во время физической нагрузки (пропранолол 100 мг, атенолол 100 мг, метопролол 100 мг, бисопролол 10 мг).

Согласно результатам исследования АТР (Angina Treatment Pattern), проведенном в России в 2003г.[19], при выборе антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия в режиме монотерапии предпочтение отдается нитратам (11,9%), затем – β -АБ (7,8%) и антагонистам кальция (2,7%). Однако при комбинированном лечении β -АБ (обычно в сочетании с органическими нитратами) назначаются значительно чаще – в 75 % случаях.

Мета-анализ многочисленных исследований показал, что кардиопротективный эффект β -АБ не зависит от наличия или отсутствия у них β_1 -селективности, но отчетливо зависит от таких дополнительных свойств, как внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА) и липофильность [2,8].

У больных, перенесших инфаркт миокарда, наиболее выраженное кардиопротективное действие оказывают липофильные препараты (снижают смертность в среднем на 30%) – бетаксоллол, карведилол и др. β -АБ без ВСА (в среднем на 28%), а именно: метопролол, пропранолол и тимолол. В то же время ни β -АБ с ВСА (альпренолол, окспренолол и пиндолол), ни гидрофильные препараты (атенолол и соталол) при длительном применении не предупреждают летального исхода у этой категории больных.

Среди β -АБ у больных ИБС широко применяются бисопролол (5-20 мг/сут), атенолол (25-100 мг/сут), метопролол (50-200 мг/сут), карведилол (25-50 мг/сут), небиволол (5 мг/сут). Препараты, обладающие кардиоселективностью (бисопролол, атенолол, мето-

пролол, бетаксол), оказывают преимущественно блокирующее влияние на β_1 -адренорецепторы, а при длительной терапии немаловажное значение имеет их лучшая переносимость.

Данные проведенных исследований показали, что применение бисопролола не только уменьшает выраженность симптоматики, но и существенно улучшает прогноз. У больных со стенокардией количество и продолжительность преходящих эпизодов ишемии может быть значительно снижено. Кроме того, лечение сопровождается улучшением общего состояния больных, снижением таких показателей как летальность и заболеваемость.

Бисопролол способствует повышению толерантности к физической нагрузке в большей степени, чем применение атенолола и метопролола; он вызывает значимое повышение физической нагрузки и дозозависимое действие на переносимость нагрузки. Было показано, что бисопролол в значительной степени, чем атенолол и метопролол улучшает качество жизни больных и снижает тревожность, утомление. Очень важно, что бисопролол уменьшает сердечно-сосудистую летальность и риск развития фатального инфаркта миокарда у больных высокого риска, подвергаемых кардиохирургическим вмешательствам.

В исследовании TIBBS [20] оценивалось влияние бисопролола в сравнении с нифедипином на транзиторную ишемию у 330 больных стабильной стенокардией с верифицированной, по данным тредмил теста и холтеровского мониторирования ЭКГ, ишемией миокарда. Через 4 недели лечения в группе, принимавшей бисопролол (20 мг/сут), число эпизодов ишемии миокарда снизилось (с $8,1 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,4$); общая продолжительность ишемии миокарда уменьшилась (с $99,3 \pm 10,1$ до $31,2 \pm 5,5$ мин), достоверно уменьшилось и число ишемических атак в утренние часы. Пациенты, у которых в результате лечения полностью устранялась транзиторная ишемия миокарда, имели более низкий риск смерти по сравнению с больными, у которых сохранялись ишемические эпизоды. Авторы отметили также увеличение показателей variability сердечного ритма на фоне лечения бисопрололом. При этом было отмечено отсутствие влияния на этот прогностически значимый показатель ретардной формы нифедипина (40 мг/сут).

В другом исследовании [21] продемонстрировано меньшее число побочных эффектов, большая эффективность бисопролола при сравнении с нифедипином и равная эффективность и лучшая переносимость при сравнении с амлодипином. Было показано, что добавление антагониста кальция к бисопрололу не имеет существенных преимуществ при лечении пациентов со стабильной стенокардией.

Антиангинальная и антиишемическая эффективность бисопролола была продемонстрирована

в исследовании MIRSA [22], в котором бисопролол уменьшал “суммарную ишемию” при физической нагрузке и улучшал прогноз больных ИБС.

Неблагоприятные эффекты β -АБ связаны с блокадой β_2 -рецепторов, расположенных в бронхолегочной системе. Необходимость контроля за назначением β -блокаторов и встречающиеся побочные эффекты (брадикардия, гипотония, бронхоспазм, усиление признаков сердечной недостаточности, блокады сердца, синдром слабости синусового узла, чувство усталости, бессонница) приводят к тому, что врач не всегда использует этот ценный класс препаратов. Однако у селективных β -АБ, в том числе у бисопролола, эти явления отмечаются значительно реже.

Основными врачебными ошибками при назначении бисопролола больным ИБС являются: использование малых доз препаратов, назначение их реже, чем нужно, и отмена препаратов при возникновении ЧСС в покое менее 60 ударов в мин. Следует также иметь в виду возможность развития синдрома отмены, поэтому бисопролол необходимо отменять постепенно.

Таким образом, β -АБ считаются обязательным компонентом терапии всех форм ИБС, исходя из их эффективности у больных, перенесших инфаркт миокарда. Было продемонстрировано снижение на 25% повторных инфарктов миокарда и смертности у больных ИБС на фоне применения β -АБ. Препараты этой группы являются средствами первого выбора для лечения больных со стенокардией, особенно у больных, перенесших инфаркт миокарда, так как они приводят к доказанному уменьшению смертности и частоты повторного инфаркта миокарда.

Бисопролол, в сравнении с атенололом и метопрололом, обладает более выраженной кардиоселективностью (в терапевтических дозах блокирует только β_1 -адренорецепторы) и большей продолжительностью действия. Его применяют при ИБС однократно в сутки в зависимости от тяжести стенокардии (функционального класса) в дозе 2,5–20 мг. Если монотерапия β -АБ оказывается недостаточной, то к лечению добавляют либо долгодействующие нитраты, либо антагонисты кальция из группы дигидропиридинов, либо активатор калиевых каналов (никорандил) [23]. Контроль за состоянием пациентов, принимающих бисопролол, должен включать: измерение ЧСС и АД (в начале лечения – ежедневно, затем 1 раз в 3–4 месяца), проведение ЭКГ, определение глюкозы крови у больных с сахарным диабетом (1 раз в 4–5 мес.). У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4–5 мес.). При выраженных нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) и у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени максимальная суточная доза составляет 10 мг.

Особенности фармакокинетики бисопролола позволяют с успехом использовать его в терапии

больных ИБС с сопутствующими болезнями органов дыхания, сахарным диабетом, почечной и печеночной недостаточностью. Бисопролол эффективен и безопасен при диабете [6,24,25], т. к. не влияет на уровень глюкозы крови у больных сахарным диабетом и не требует коррекции дозы пероральных антидиабетических препаратов.

Бисопролол не влияет на уровень тиреоидных гормонов при гипертиреозных состояниях, не вызывает гипокалиемию. Литературные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния на липидный спектр у пациентов, принимающих бисопролол в течение длительного времени.

Назначение β -АБ может существенно улучшить прогноз жизни больных, которым выполняются те или иные операции на сердце и сосудах. Так, было показано, что назначение бисопролола во время и после таких операций достоверно уменьшало вероятность смерти от любых причин и вероятность нефатального инфаркта миокарда у тех больных, которые имели высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [26].

Оригинальный препарат бисопролол фумарат широко представлен на отечественном фармацевтическом рынке и хорошо зарекомендовал себя в современной терапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В последнее время бисопролол стал производиться рядом фармацевтических компаний в виде препаратов-дженериков, использование которых позволяет существенно снизить затраты на лечение. Одной из дженерических форм бисопролола является препарат Бисогамма[®], выпускаемый в таблетках по 5 и 10 мг компанией "Woerwag Pharma" (Германия) в соответствии с требованиями стандарта GMP. Препарат назначают больным ИБС, стенокар-

дией напряжения. Максимальная суточная доза — 20 мг. Препарат применяют внутрь утром натощак 1 раз в сутки. Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. По фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности) бисопролол — дженерик полностью соответствует оригинальному препарату.

Таким образом, β -АБ по-прежнему играют ведущую роль в терапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Они признаются препаратами первого ряда в большинстве международных и национальных рекомендациях для лечения ИБС и артериальной гипертонии. При назначении β -АБ следует отдавать предпочтение препаратам кардиоселективного действия, которые можно назначать 1 раз в день — таким, как бисопролол (Бисогамма[®]), т. е. современным селективным β -АБ, отличающимся хорошей переносимостью, доказанной высокой эффективностью и достаточной безопасностью у больных ИБС [27]. Высокая селективность бисопролола определяет редкое развитие побочных эффектов и хорошую переносимость препарата даже у пациентов с относительными противопоказаниями к его назначению. Препарат практически не оказывает влияния на гладкую мускулатуру бронхов, периферических артерий, углеводный и липидный обмен. Регулярное и длительное лечение стенокардии, артериальной гипертонии, ХСН бисопрололом способно не только снизить АД до целевых уровней, уменьшить частоту приступов стенокардии и проявления сердечной недостаточности, но и существенно уменьшить развитие тяжелых осложнений, улучшив прогноз здоровья пациентов, а также увеличить продолжительность их жизни. Препарат бисопролол включен в Федеральную программу льготного лекарственного обеспечения больных.

Литература

1. Leopold G., Kutz K. Bisoprolol: pharmacokinetic profile// Rev Contemp. Pharmacother 1997; 8: 35-43.
2. Reiter M.J. Cardiovascular drug class specificity: β -blockers// Progress in Cardiovas Dis 2004; vol. 47, No1: 11-33.
3. Сидоренко Б.А., Затеишиков Д.А., Евдокимова М.А. β -блокаторы в практике кардиолога: место бисопролола // Русский мед. журнал 2005; том 13, № 11: 775-779.
4. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные β -адреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений. Фармакологические свойства и клиническое применение// Сердце 2004; № 3: 130-136.
5. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. β -блокаторы сегодня: на передовых рубежах в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями// Русский мед. журнал 2004; том 12, № 15: 901-904.
6. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina — summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina] //Circulation 2003; 107: 149-158.
7. Марцевич С.Ю. β -адреноблокаторы в лечении гипертонической болезни — роль бисопролола (конкора)// Русский мед. журнал 2004; № 15: 664-667.
8. Документ о согласении экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; № 1: 99-124.
9. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Бисопролол: фармакологические свойства и клиническое применение// Русский мед. журнал 2004, том 12, № 4: 225-232.
10. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Место бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний// Кардиоваск. терапия и профилактика 2008; № 7: 111-118.
11. Куприна А.А., Белоусов Ю.Б., Соколов А.А. и др. Клиническая ценность селективного бета-адреноблокатора бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции медицины, основанной на доказательствах // Фарматека 2007; № 19: 19-22.
12. Оганов Р.Г., Кокурина Е.В. Бета-адреноблокаторы при хронической стабильной ишемической болезни сердца// Тер. архив 2007; № 3: 92-96.
13. Маколкин В.И. Лечение стабильной ишемической болезни сердца: фокус на β -адреноблокаторы//Кардиоваск. терапия и профилактика 2008; 7(6): 89-93.
14. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. Изд. второе, перераб. — Москва, "Триада-Х", 2009, 248 с.
15. Лупанов В.П. Лечение больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств// Атмосфера. Кардиология. 2007; №3: 18-24.

16. Акчурин Р.С., Бурмистрова И.В., Васильев В.П. и др. Актуальные вопросы хирургии сердца у взрослых. В кн. "Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы. (Сб. трудов). К 80-летию академика Е.И. Чазова". М.: Медиа Медика, 2009, стр. 6-25.
17. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6 (1): 103-107.
18. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Место бисопролола в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // Русский мед. журнал 2010, том 18, № 22; 1352-1355.
19. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР-Angina Treatment Pattern) // Кардиология 2003; № 5: 9-15.
20. Weber F., Schneider H., von Arnim T., et al. Heart rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigation Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study // Eur Heart J 1999; 20 (1): 38-50.
21. Ferguson J.D., Ormerod O., Lenox-Smith A.J. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina // Int J Clin Pract 2000; 54(6): 360-363.
22. De Muinck E.D., Buchner-Moell D., van de Ven L.L., Lie K.I. Comparison of the safety and efficacy of bisoprolol versus atenolol in stable exercise-induced angina pectoris: a Multicenter International Randomized Study of Angina pectoris (MIRSA) // J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19(6): 870-875.
23. Семенов А.В., Сычев Д.А. Высокая кардиоселективность бета-адреноблокатора – залог высокой эффективности и безопасности фармакотерапии больного с сердечно-сосудистой патологией // Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2007, № 1: 1-3.
24. Теплова Н.В., Евсиков Е.М., Теплова Н.Н. Применение бета-адреноблокатора бисопрола (Конкор) в кардиологической практике // Русский мед. журнал 2005; № 19: 1293-1297.
25. Лупанов В.П. Кардиоселективный бета-блокатор бисопролол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Consilium Medicum 2010; том 12, № 5: 118-124.
26. Poldermans D., Boersma E., Vax J., et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery // N Engl J Med 1999; 341: 1789-1794.
27. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Москва, 2008, – 40 с.

Abstract

The article is focussed on the role of a modern selective β -blocker bisoprolol in the management of coronary heart disease (CHD). The benefits of bisoprolol therapy are demonstrated for both clinical improvement and reduction in the risk of cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: Coronary heart disease, treatment, β -blockers, bisoprolol.

Поступила 08/04 – 2011

© Лупанов В.П., 2011
E-mail: lupanovvp@mail.ru

[Лупанов В.П. – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза].

ОПЕЧАТКА

Приносим извинения авторам и читателям за техническое искажение данных таблицы 3 статьи Шигео Хоринака и соавт. "Влияние никорандила на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с коронарной болезнью сердца – участников исследования JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study)", опубликованной в №2 – 2011 РКЖ, и представляем исходный – авторский – вариант этой таблицы.

Таблица 3

Частота смерти от любых причин и сердечной смерти у пациентов, принимавших и не принимавших препараты сульфаниламочевины

	Группа контроля (n=2558)	Группа никорандила (n=2558)	ОР (95% ДИ)	Величина p
	Частота на 1000 пациенто-лет			
Смерть от любых причин	22,61	15,23	0,65 (0,51-0,84)	0,0008
ПСМ (-)	23,03 (139/2258)	16,16 (97/2228)	0,68 (0,52-0,88)	0,0034
ПСМ (+)	19,53 (16/300)	8,98 (8/330)	0,46 (0,20-1,07)	0,0719
Сердечная смерть	11,23	4,93	0,44 (0,29-0,66)	0,0001
ПСМ (-)	11,93 (72/2258)	5,00 (30/2228)	0,42 (0,27-0,64)	0,0001
ПСМ (+)	6,10 (5/300)	4,49 (4/330)	0,73 (0,20-2,73)	0,6441

Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ПСМ – препараты сульфаниламочевины.