ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ФОКУС НА МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТ

О.Д. Остроумова*, Г.Н. Щукина, В.М. Фомина

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова.
127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Лечение хронической сердечной недостаточности: фокус на метопролола сукцинат

О.Д. Остроумова*, Г.Н. Щукина, В.М. Фомина

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. 127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Освещаются преимущества применения метопролола сукцината при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В качестве основной доказательной базы взяты результаты исследования MERIT-HF. Рассматриваются особенности применения метопролола сукцината при лечении различных категорий пациентов с ХСН (женщины, пожилые, тяжелое течение ХСН, ХСН с сопутствующими артериальной гипертензией или сахарным диабетом).

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, метопролола сукцинат, хроническая сердечная недостаточность.

РФК 2012;8(6):798-803

Treatment of chronic heart failure: focus on metoprolol succinate

O.D. Ostroumova*, G.N. Shchukina, V.M. Fomina

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Advantages of metoprolol succinate in patients with chronic heart failure (CHF) are covered. Results of MERIT-HF study are taken as the main evidences. Patterns of the metoprolol succinate use in the treatment of different categories of patients with CHF (women, the elderly, severe CHF forms, CHF with concomitant hypertension or diabetes) are considered.

Key words: beta-blockers, metoprolol succinate, chronic heart failure.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):798-803

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ostroumova.olga@mail.ru

Введение

Бета-адреноблокаторы (β -АБ) относятся к основным средствам для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), эффект которых доказан, сомнений не вызывает, и которые рекомендованы именно для лечения ХСН (степень доказанности А). В Российских Рекомендациях по диагностике и лечению ХСН упомянуты 3 β -АБ, в том числе — метопролола сукцинат, которые показали снижение риска смерти больных ХСН, а также риска внезапной смерти, смерти от прогрессирования ХСН и снижение частоты госпитализации [1]. В 2012 г. приняты новые Европейские Рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, в которых сказано, что β -АБ рекомендованы в добавлении к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или к антагонистам рецепторов к ангиотензину II (АРА), в случае непереносимости ингибиторов АПФ, всем больным с систолической ХСН II–IV ФК с фракцией выброса (ФВ) <40%.

Метопролола сукцинат: MERIT-HF

Эффективность метопролола сукцината для лечения больных ХСН выявлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [2]. Данное исследование было посвящено изучению эффективности метопролола сукцината CR/XL

у пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA и ФВ <40%. Был включен 3991 пациент, из которых 1926 пациентов госпитализированы по поводу инфаркта миокарда (ИМ). Средняя ФВ составила 28%. Большинство больных получали сопутствующую терапию диуретиками, ингибиторами АПФ и дигоксином. Период наблюдения составил 1 год. Пациенты были рандомизированы в группу метопролола сукцината CR/XL, либо плацебо. Начальная доза метопролола сукцината CR/XL составляла 12,5–25 мг/сут. В течение 6 нед дозу препарата увеличивали до 100 мг/сут, а в последующем — до 200 мг/сут при условии компенсированной гемодинамики (к концу исследования доза фуросемида варьировалась в среднем от 60 до 100 мг/сут). Исследование MERIT-HF было прекращено досрочно, когда стало ясно, что в группе активной терапии смертность значительно ниже, чем в группе плацебо. В группе метопролола сукцината CR/XL общая смертность снизилась на 34% ($p=0,0062$), а внезапная смерть — на 41% ($p=0,002$). Результаты исследования: снижение общей смертности — на 34%, внезапной — на 41%, от прогрессирования ХСН — на 49%. Единая конечная точка — общая смертность/госпитализация по поводу прогрессирования сердечной недостаточности уменьшилась на 31% ($p<0,001$), а сердечная смерть/нефатальный ИМ — на 39% ($p<0,001$). Эффективность метопролола сукцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия артериальной гипертензии (АГ) или сахарного диабета. Несколько большая эффективность метопролола сукцината CR/XL была отмечена у больных ХСН III и IV ФК по сравнению с больными ХСН II ФК по классификации NYHA [2,3].

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Щукина Галина Николаевна — к.м.н., доцент той же кафедры

Фомина Вера Михайловна — к.м.н., доцент той же кафедры

Проведенные ранее популяционные исследования, и, в частности, Фрамингемское исследование наглядно продемонстрировали, что реально существуют различия в заболеваемости и выживаемости пациентов разных групп. Это и разная выживаемость у мужчин и женщин, и различия в возрасте и тяжести течения основного заболевания, выраженности сопутствующей патологии. Кроме того, большое значение приобретает и доза лекарственного препарата, достигнутая в ходе лечения, а также зависимость эффекта лечения от достигнутой дозы. Таким образом, актуальным представляется вопрос об эффективности β -АБ у пациентов с ХСН в зависимости от пола (особенно у женщин), возраста, с различной тяжестью течения ХСН, при наличии сопутствующей патологии, при использовании разных доз препарата.

Влияние метопролола сукцината на течение хронической сердечной недостаточности у женщин

Распространенность ХСН среди мужчин выше, чем среди женщин в возрастной группе до 60 лет. Однако за счет большей продолжительности жизни число женщин, имеющих ХСН, в 2,6 раза превосходит число мужчин (72% против 28%). В исследовании MERIT-HF ($n=3093$) было включено 898 женщин. Обращает на себя внимание тот факт, что женщины были старше (65 лет; $p<0,001$), с более тяжелым течением застойной сердечной недостаточности (более тяжелый функциональный класс, чаще встречались АГ, сахарный диабет, но несколько выше была ФВ), однако среди женщин было меньше курильщиков, пациенток с ишемической болезнью сердца (ИБС) и фибрилляцией предсердий [2].

Терапия метопрололом CR/XL в сравнении с плацебо у женщин снижала риск развития госпитализации на 19% ($p=0,044$); госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний — на 29% ($p=0,013$); госпитализаций по причине прогрессии ХСН — на 42% ($p=0,021$). Значимого различия во влиянии на первичную конечную точку (смертность) получено не было. Главный итог — снижение риска развития комбинированной конечной точки (смерть+госпитализа-

ция по причине прогрессии ХСН) на 21% ($p=0,044$) [2].

Лечение метопрололом CR/XL женщин с тяжелой ХСН также привело к снижению числа госпитализаций, однако наибольшего эффекта удалось достичь во влиянии на комбинированную конечную точку — снижение риска на 63% ($p=0,0008$) [2].

Среди мужчин терапия метопрололом CR/XL привела к снижению риска госпитализации на 10% ($p=0,044$); сердечно-сосудистой госпитализации на 14% ($p=0,005$), а госпитализации по причине прогрессии ХСН — на 18% ($p=0,0001$). Применение метопролола CR/XL среди мужчин продемонстрировало значимое снижение общей смертности на 7,3% против 12% ($p=0,0001$), сердечно-сосудистой смертности — на 172% против 101% ($p<0,0001$), смертности по причине прогрессии ХСН — на 48% против 25% ($p=0,006$) и внезапной смерти — на 114% против 62% ($p=0,0001$). Во влиянии на комбинированную конечную точку (смерть+госпитализация по причине прогрессии ХСН) применение метопролола CR/XL у мужчин оказывало несколько меньшее влияние, чем у женщин — снижение риска на 18% ($p=0,0011$).

Среди мужчин с тяжелой ХСН также было отмечено влияние терапии метопрололом CR/XL на конечные точки исследования: снижение риска наступления госпитализации на 20% ($p=0,04$), госпитализации от сердечно-сосудистых причин — на 25% ($p=0,01$), по причине прогрессии ХСН — на 35% ($p=0,01$). Основное отличие в том, что в сравнении с плацебо применение метопролола CR/XL у мужчин привело к значимому снижению общей смертности на 40% ($p=0,015$), сердечно-сосудистой — на 45% ($p=0,007$), по причине прогрессии ХСН — на 50% ($p=0,056$) и внезапной смерти — на 48% ($p=0,025$) (табл. 1) [2].

При сравнении мужчин и женщин, получавших в исследовании плацебо, оказалось, что принадлежность к женскому полу приводит к снижению риска смерти на фоне сопутствующей терапии ингибиторами АПФ и диуретиками на 37% ($p=0,015$). Подобное сравнение среди пациентов, получавших терапию метопрололом CR/XL, не дало значимых различий. Следовательно, терапия ХСН метопролола сукцинатом эффективна у лиц обоего пола.

Таблица 1. Влияние терапии метопрололом CR/XL на конечные точки исследования в зависимости от пола пациентов [2]

Конечная точка	Снижение риска в зависимости от пола		p мужчины/женщины
	мужчины/плацебо	женщины/плацебо	
Госпитализации	19%	10%	0,044/0,044
Госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний	29%	14%	0,013/0,005
Госпитализации по причине прогрессии ХСН	42%	18%	0,021/0,0001
Смерть+госпитализации по причине прогрессии ХСН	21%	18%	0,044/0,0011

Рисунок 1. Результаты исследования MERIT-HF [3]

Влияние метопролола сукцината на течение тяжелой хронической сердечной недостаточности (III–IV ФК NYHA)

В рамках исследования MERIT-HF был выполнен анализ в подгруппе пациентов с тяжелой ХСН [3]. В эту подгруппу включили 795 пациентов с ФВ < 25% и клинической картиной ХСН III–IV ФК NYHA. Среди этих пациентов 399 человек были рандомизированы в группу терапии метопрололом CR/XL, 396 — в группу терапии плацебо. Все получали адекватную сопутствующую терапию иАПФ и мочегонными. Исходные характеристики пациентов были практически идентичными.

В результате анализа полученных результатов обнаружено снижение риска смерти на 39% ($p=0,0086$), снижение риска внезапной смерти на 45% ($p=0,024$), снижение риска смерти по причине прогрессии ХСН — на 55% ($p=0,015$) (рис.1). Кроме того, снижение риска комбинированного показателя смерть+госпитализация составило 29% ($p=0,0012$), снижение риска смерти+госпитализации по причине прогрессии ХСН — на 44% ($p<0,0001$), а также снижение показателя «сердечная смерть или нефатальный ИМ» — на 46% ($p=0,0014$) [3].

Влияние дозы метопролола сукцината на течение заболевания

Напомним, что в исследование MERIT-HF был включен 3991 пациент, из которых 1845 получали плацебо, а 1806 были распределены в группу терапии метопрололом CR/XL. Согласно протоколу после двухнедельного периода отмывки начиналась титрация метопролола CR/XL с доз 12,5–25 мг, причем пациенты с исходно более тяжелым течением ХСН (III–IV ФК NYHA) начинали титрование с дозы 12,5 мг. Целевой дозой препарата была доза 200 мг однократно в сут. Повышение дозы проводилось каждые 2 нед. В итоге, к визиту третьего мес пациенты вышли на дозы, которые они получали в ходе дальнейшего исследования. Рас-

пределение «высокие дозы/низкие дозы» исследователями трактовалось следующим образом:

- «Высокие дозы» — доза препарата в исследовании > 100 мг в сут
- «Низкие дозы» — доза препарата в исследовании ≤ 100 мг в сут.

Высокие дозы препарата в ходе исследования получало 1202 пациента, низкие дозы — 604 пациента. Следует особо отметить, что данные дозы были достигнуты в ходе титрации и являлись максимальными для каждого пациента в отдельности, что оценивалось по ЧСС и уровню АД. Сравнение исходных характеристик обеих групп наблюдения дало следующие результаты: группа низких доз включала в себя в основном пациентов с тяжелым течением ХСН — III–IV ФК NYHA (67% против 53%), была значительно старше по возрасту (65,9 против 62,5 лет), имела исходно более низкие уровни АД и большую частоту ИБС в качестве причины ХСН. Кроме того, в группе низких доз чаще встречался ИМ в анамнезе [2,3].

По влиянию на первичную конечную точку обе группы сравнения оказались одинаковыми — снижение риска смерти составило в обоих случаях 38% ($p=0,010$ для низких доз и $p=0,0022$ для высоких доз), хотя в группе низких доз и была отмечена тенденция к более высокой смертности (8,2% против 6,2%). Во влиянии на вторичную комбинированную конечную точку (смерть+госпитализация) также не было получено существенных различий: снижение риска развития в группе высоких доз составило 29% ($p<0,0001$), а в группе низких доз — 22% ($p=0,0056$) [2,3].

Следовательно, титрование дозы и достижение индивидуальной максимально переносимой и эффективной дозы для каждого пациента обуславливает отсутствие различий во влиянии «высоких» и «низких» доз препарата на течение ХСН.

Стартовая доза метопролола сукцината для больных ХСН составляет 12,5 мг один раз в сут, терапевтическая доза — 100 мг один раз в сут, максимальная доза — 200 мг один раз в сут. Для метопролола сукцината титрация дозы составляет: 12,5 мг–25 мг–50 мг–5 мг–100 мг–200 мг. Период титрации составляет промежуток по 2 нед, а при сомнительной переносимости период титрации должен составлять промежуток по 4 нед.

Влияние метопролола сукцината на течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией

АГ является одной из основных причин развития ХСН в России (88% случаев) наряду с ИБС (59% случаев). Комбинация АГ и ИБС встречается у половины больных ХСН. В исследовании MERIT-HF был выполнен анализ влияния терапии метопрололом CR/XL на конечные точ-

Таблица 2. Влияние терапии метопрололом CR/XL на конечные точки исследования у пациентов с ХСН и АГ [2]

Конечная точка	Исход (n)		Снижение риска развития	p
	Метопролол CR/XL	Плацибо		
Смерть	60	98	39%	0,002
Смерть от сердечно-сосудистых причин	55	92	41%	0,002
Смерть от ХСН	12	24	51%	0,042
Внезапная смерть	31	60	49%	0,002
Смерть+госпитализации	280	353	24%	0,0007
Смерть+госпитализации из-за прогрессии ХСН	142	197	28%	0,002

ки в подгруппе пациентов с АГ. Всего в исследование было включено 1747 пациентов с АГ. Из них 871 пациент получал метопролол CR/XL, 876 пациентов получали плацебо. Результаты лечения приведены в табл. 2 [2,3].

Из данных, представленных в таблице 2, очевидно, что терапия метопрололом CR/XL в группе пациентов с АГ в анамнезе не менее эффективна, чем терапия метопрололом CR/XL в общей популяции исследования. Следовательно, метопролола сулцинат является эффективным препаратом для лечения больных с ХСН и АГ.

В Российских Рекомендациях по диагностике и лечению АГ [4] имеется соответствующий раздел «АГ и ХСН». В этом разделе говорится о том, что у больных с застойной ХСН, преимущественно систолической, АГ часто встречается в анамнезе, хотя повышение АД при снижении сократительной функции миокарда ЛЖ бывает относительно редко. В качестве начальной терапии АГ при наличии застойной ХСН рекомендованы петлевые и тиазидные диуретики, ингибиторы АПФ, АРА, β -АБ и антагонисты альдостерона. Антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда могут быть назначены в случае недостаточного антигипертензивного эффекта или при наличии стенокардии. Недигидропиридиновые АК не используются из-за возможности ухудшения сократительной способности миокарда и усиления симптомов ХСН. Диастолическая дисфункция ЛЖ выявляется практически у всех больных АГ, имеющих ГЛЖ, что часто сопровождается развитием сердечной недостаточности и ухудшает прогноз. В настоящее время нет доказательств преимущества какого-либо класса антигипертензивных препаратов у этих пациентов.

В новых Европейских Рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности также имеется алгоритм лечения АГ у больных с симптоматической сердечной недостаточностью (NYHA II–IV ФК) и систолической дисфункцией [5].

Шаг 1. Ингибитор АПФ (или АРА), β -АБ, и антагонист альдостерона — в качестве терапии первой, второй и третьей линии, соответственно (класс I, A).

Шаг 2. Тиазидный диуретик (или добавление петлевого диуретика, если пациент уже получает тиазидный диуретик) в случае если сохраняется повышение

АД, несмотря на комбинацию ингибитора АПФ (или АРА)+ β -АБ+антагонист альдостерона (класс I, C).

Шаг 3. В случае если по-прежнему сохраняется повышенное АД, рекомендован амлодипин (класс I, A), или гидралазин (класс I, A), или фелодипин (класс IIa, B). Моксонидин и альфа-адреноблокаторы не рекомендованы (класс III, B и класс III, A, соответственно).

Влияние метопролола сулцината на течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом

В Российской Федерации, помимо АГ и/или ИБС особо отмечают вклад трех важных причин в развитие ХСН, одной из которых является сахарный диабет (11,9%). Для больных ХСН наличие сахарного диабета определяет значительно худший прогноз жизни. В исследовании MERIT-HF применение метопролола сулцината по сравнению с плацебо у больных с сахарным диабетом и в его отсутствие приводило к снижению частоты госпитализаций (рис. 2). При этом установлено, что частота побочных эффектов, связанных с углеводным обменом (гипер- и гипогликемии), а также частота новых случаев сахарного диабета не различались в группе метопролола сулцината и в группе плацебо (рис. 3) [2, 3, 6, 7].

Влияние метопролола сулцината на течение ХСН у пожилых больных

Известно, что распространенность ХСН с возрастом значительно увеличивается: в возрастной группе от 20 до 29 лет она составляет только 0,3% случаев, а в возрастной группе старше 90 лет ХСН имеют почти 70% респондентов. Более 65% больных ХСН находятся в возрастной группе 60–80 лет. В исследование MERIT-HF было включено 1982 пожилых (65 лет и старше) больных ХСН. Полученные результаты позволяют говорить о положительном влиянии метопролола сулцината на смертность пожилых больных с ХСН [2, 3, 6, 7]. Так, общая смертность снизилась у них на 37%, внезапная смерть — на 43%, а смертность от ХСН — на 61% по сравнению с плацебо (все перечисленные результаты достоверны) (рис. 4) [2, 3, 6, 7].

Рисунок 2. Частота госпитализаций на фоне применения метопролола сукцината по сравнению с плацебо у больных с сахарным диабетом и в его отсутствие в исследовании MERIT-HF [6]

Рисунок 3. Метопролола сукцинат не оказывает негативного влияния на углеводный обмен и течение сахарного диабета [2]

Таким образом, представленные результаты анализа исследования MERIT-HF позволяют сказать, что применение метопролола сукцината высокоэффективно и безопасно как у пациентов с умеренной, так и у пациентов с тяжелой ХСН, у больных разного пола, возраста, оттитрованной дозы препарата и с наличием сопутствующих заболеваний (АГ, сахарный диабет).

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране (ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН), стало известно, что распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в Российской Федерации составляет 7% (7,9 млн. человек), а распространенность ХСН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA – 2,1% (2,4 млн. человек) [8]. Годовая смертность от ХСН достоверно выше, чем в популяции (отношение шансов 10,3). Среди пациентов с ХСН I–IV ФК средняя годовая смертность составляет 6%. При этом однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12%, то есть за один год в Российской Федерации умирает до 612 тыс.

больных ХСН. Поэтому вопросы лечения этих больных являются высокоактуальными для клинической практики.

Заключение

В настоящее время на фармацевтическом рынке широко используются препараты метопролола тартрата (например Эгилок, Эгилок Ретард и др.). Метопролола тартрат подавляет влияние повышенной активности симпатической системы на сердце, а также вызывает быстрое снижение частоты сердечного ритма, сократимости, сердечного выброса и АД. При ХСН на фоне идиопатической гипертрофической обструктивной кардиомиопатии метопролола тартрат, начиная с низких доз (25 мг/сут) с постепенным повышением дозы, значительно улучшает работу сердца, качество жизни и физическую выносливость пациента. Тюрина Т.В. и соавт. в своем исследовании показали высокую антиангинальную эффективность Эгилока, его способность увеличивать толерантность к нагрузкам, уменьшая

Рисунок 4. Влияние метопролола сукцината на смертность пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью (MERIT-HF: 1982 больных ≥ 65 лет) [6]

клинические проявления сердечной недостаточности, дисциркуляторной энцефалопатии. Также при приеме данного препарата происходит существенное улучшение качества жизни [9]. По данным Смоленской О.Г. и соавт., применение Эгилока возможно и рационально при ХСН как на фоне АГ, так и при исходно нормальном АД [10]. При этом достоверно улучшается клиническое состояние больных с ХСН, что обусловлено повышением толерантности к физической нагрузке и положительным влиянием препарата на измененную диастолическую функцию миокарда левого желудочка. Кроме того, назначение Эгилока больным с ХСН достоверно умень-

шает ее выраженность и снижает ФК. В 2012 г. компания «Эгис» расширила линейку метопролола, зарегистрировав в Российской Федерации препарат Эгилек С (метопролола сукцинат). Данный препарат может успешно применяться при лечении АГ и ХСН, что позволит существенно увеличить эффективность и безопасность терапии данных заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. Serdechnaya Nedostatochnost' 2010;11(1): 69–160. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2010;11(1): 69–160).
2. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001–7.
3. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. J Am Coll Cardiol 2001;38(4):932–8.
4. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). Sistemye Gipertenzii 2010; (3):5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии (четвертый пересмотр). Системные гипертонии 2010; (3): 5–26).
5. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart J 2012; 33: 1787–1847.
6. Deedwania PC, Gottlieb S, Ghali JK et al. Efficacy, safety and tolerability of beta-adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. Eur Heart J 2004; 25(15):1300–9.
7. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, et al.; MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). J Am Coll Cardiol 2002;40(3):491–8.
8. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V. Yu. et al. patients with chronic heart failure outpatients in Russia: peculiarities of this, diagnosis and treatment (The EPOHA-O-HSN study). Serdechnaya Nedostatochnost' 2004;5 (1):4–7. Russian (Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Сердечная Недостаточность 2004;5 (1):4–7).
9. Tyurina T.V., Grotova A.V., Krylova L.G., Bukhenskiy I.M.. The efficacy and safety egilok retard in the treatment of hypertension in the elderly. Arterial'naya Gipertenziya 2008;14(1):143–146. Russian (Тюрина Т.В., Гротова А.В., Крылова Л.Г., Бухенский И.М.. Эффективность и безопасность Эгилока Ретард при лечении артериальной гипертонии у пожилых людей. Артериальная Гипертония 2008;14(1):143–146).
10. Smolenskaya O.G., Zhdanova I.V., Semyatnikova N.M., Silkina N.N. Egilok in the treatment of chronic heart failure in patients with normal and elevated blood pressure. Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal 2002; (4): 48–52. Russian (Смоленская О.Г., Жданова И.В., Семайникова Н.М., Силкина Н.Н. Эгилек в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с нормальным и повышенным уровнем АД. Российский кардиологический журнал 2002; (4): 48–52).

Поступила: 18.12.2012

Принята в печать: 20.12.2012