ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ НА ПРИМЕРЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, Н.П. Кутишенко¹, Ю.В. Лукина^{1,2}

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Проблема выбора лекарственного препарата с позиций доказательной медицины на примере бета-адреноблокаторов

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, Н.П. Кутишенко¹, Ю.В. Лукина^{1,2}

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Приводятся основные принципы, на которых строится стратегия выбора бета-адреноблокаторов (БАБ). Внимание сконцентрировано на фактах, касающихся вопросов доказательной базы различных БАБ в отношении влияния на исходы сердечно-сосудистых заболеваний. С этой точки зрения рассматриваются показания к назначению БАБ и безопасность их длительного приема.

Наличие убедительных данных о влиянии на прогноз заболевания должны быть основой выбора любого БАБ, который должен назначаться в тех же дозах, в которых он применялся в крупных рандомизированных исследованиях.

Ключевые слова: проблема выбора лекарственного препарата; риск сердечно-сосудистых осложнений, бета-адреноблокаторы.

РФК 2010;6(6):876-881

The choice of drug from the standpoint of evidence-based medicine: case study of beta-blockers

S.Yu. Martsevich^{1,2*}, N.P. Kutishenko¹, Yu.V. Lukina^{1,2}

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Basic principles of beta-blockers choice strategy are presented. Attention is focused on the facts concerning the evidence base for effects of various beta-blockers on the outcomes of cardiovascular diseases. Beta-blocker indications and safety of their long-term use are considered from this point of view. Convincing data about beta-blocker impact on the prognosis of cardiovascular disease should be the reason for any beta-blocker choice, as well as choice of their doses which were tested in large randomized trials.

Key words: drug choice, cardiovascular risk, beta-blockers.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):876-881

*Автор, ответственный за переписку: smartsevich@gnicpm.ru

Введение

Несомненным достижением современной кардиологии является продемонстрированная в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) возможность снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Эта возможность была реализована на практике во многих развитых странах мира и выразилась в снижении показателей смертности. Наиболее очевидное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь от ИБС, было в США, причем специально проведенный анализ показал, что в значительной степени это снижение смертности от ИБС объяснялось использованием современных лекарственных препаратов с доказанным действием на исходы сердечно-сосудистых заболеваний.

Препараты, спасающие жизнь

Препараты, продемонстрировавшие в РКИ спо-

собность влиять на показатели смертности и вероятность тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, мозгового инсульта), стали называть препаратами, спасающими жизнь (life-saving drugs). К ним, в первую очередь, относятся антиагреганты, рекомендованные к обязательному назначению в острой стадии инфаркта миокарда (ИМ), а также как средство вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС); тромболитики, назначаемые в острой стадии ИМ; бета-адреноблокаторы (БАБ) — после перенесенного ИМ и при хронической сердечной недостаточности (ХСН); ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), назначаемые после перенесенного ИМ, при наличии признаков сердечной недостаточности, а также антигипертензивные препараты.

Проблема замены лекарств

Следует учитывать, что данные о влиянии лекарственных препаратов на выживаемость больных были получены в строго контролируемых исследованиях, проводящихся по жестким протоколам, предполагающих тщательный контроль над приемом лекарства, его эффективностью и безопасностью. Поэтому возникает вопрос: реально ли добиться полученного в этих исследованиях результата в отношении улучшения прогноза заболева-

Сведения об авторе:

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Лукина Юлия Владимировна — к.м.н., с.н.с. того же отдела, ассистент той же кафедры

Кутишенко Наталья Петровна — д.м.н., руководитель лаборатории того же отдела

ния в обычной клинической практике? Очевидно, что для того, чтобы добиться аналогичного результата, необходимо как минимум назначать те же лекарства в тех же дозах и обеспечивать такую же приверженность терапии, как и в проведенных исследованиях.

Не секрет, что в обычной клинической практике далеко не всегда есть возможность соблюдать условия, названные выше, даже если врач и захочет это сделать. По тем или иным причинам врач должен будет заменять лекарственные препараты, причем окончательный результат, по-видимому, будет зависеть от того, насколько будут эквивалентны произведенные замены. Обсуждая эквивалентность замены лекарственных препаратов, необходимо выделять их различные типы, среди которых, в первую очередь, обозначить следующие:

1. Всегда ли эквивалентна замена одного препарата на другой внутри одного и того же класса (проблема "класс-эффекта")?

2. Всегда ли эквивалентна замена одной лекарственной формы препарата на другую?

3. Всегда ли препарат одинаково действует, если он представлен различными солями, изомерами и пр.?

4. Всегда ли одинаково действие одного и того же препарата, если он представлен оригинальным препаратом и скопированным (дженериком)? В этом случае, по-видимому, неодинаковость эффекта может объясняться только присутствием в дженерике каких-то дополнительных компонентов — наполнителей, примесей и т.д.

На чем строится стратегия выбора препарата

Безусловно, прямым ответом на поставленные выше вопросы было бы проведение прямых сравнительных РКИ. Однако далеко не всегда мы располагаем результатами таких РКИ даже при решении вопроса об эквивалентности препаратов внутри класса (как правило, из-за физической невозможности провести такое количество сравнительных исследований). Что касается эквивалентности разных лекарственных форм, солей, изомеров, то мы чаще всего либо располагаем данными небольших краткосрочных РКИ, либо вынуждены обращаться к данным доклинических исследований на здоровых добровольцах и исследований, выполненных "in vitro" (фармацевтическая эквивалентность). Результаты последних при решении вопроса об эквивалентности различных солей одного и того же препарата, а также оригинальных препаратов и дженериков, как правило, вполне достаточно. Вопрос о роли соли в составе препарата остается предметом научных дискуссий. Известно, что эффективность препарата зависит от его концентрации, а вид соли определяет различия в фармакокинетике. В соответствии с определением EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal

Products), различные соли, сложные эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы производных действующего вещества считаются той же активной субстанцией, если они существенно не отличаются по свойствам с точки зрения безопасности и/или эффективности [1]. Однако существует и другая точка зрения, когда различные соли или эфиры препаратов рассматриваются как фармацевтически альтернативные продукты наряду с различными лекарственными формами одного и того же препарата [2].

По поводу эквивалентности препаратов внутри класса часто высказываются прямо противоположные суждения, основная причина которых, как отмечалось выше, — отсутствие объективных данных в виде РКИ. Возникает вопрос: если нет данных прямых сравнений, надо ли отдавать предпочтение в реальной практике именно тем препаратам, которые использовались в конкретных РКИ или же можно смело заменять внутри класса одни препараты на другие, руководствуясь какими-либо другими принципами (например, удобством приема препарата, какими-то дополнительными свойствами, на которых нередко делают акцент, не обращая внимания на доказанность пользы от этих свойств)?

Необходимо отметить, что практика решения этих вопросов может значительно отличаться в разных ситуациях и разных странах. Можно обратиться к опыту американской FDA (Food and Drug Administration), занимающейся в том числе регистрацией показаний к назначению лекарственных препаратов. Последняя, как правило, решает этот вопрос весьма строго, исходя из данных РКИ с конкретным лекарственным препаратом, не экстраполируя их на другие препараты этого же класса и другие лекарственные формы этого же препарата (с нашей точки зрения, такой подход использования конкретного препарата только в тех случаях, когда он доказал свое действие, и отказ от перенесения этих свойств на другие, пусть и близкие ему препараты, наиболее полно соответствует общим принципам доказательной медицины).

Попытаемся кратко рассмотреть обозначенные выше проблемы на примере БАБ — группе препаратов, широко используемой в кардиологии, представленной более чем 15 препаратами, многие из которых обладают дополнительными свойствами и особенностями действия, иногда достаточно специфичными.

Бета-адреноблокаторы — препараты с доказанным влиянием на прогноз жизни

Бета-адреноблокаторы — группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо блокировать бета-адренергические рецепторы. Основным их достоинством является способность улучшать прогноз жизни больных, доказанная в многочис-

ленных РКИ, проводившихся с конца 60-х гг. XX века у разнообразных групп больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Единственной "претензией" к БАБ является то, что с момента проведения многих РКИ, доказавших положительное влияние БАБ на показатели смертности, изменилась в значительной степени основная терапия таких больных, в связи с чем возникает вопрос — можно ли все данные проводившихся ранее исследований переносить на современное лечение больных?

Так, например, основные исследования, в которых была четко доказана способность БАБ улучшать прогноз жизни больных ИБС, проводились до того, как стали широко использоваться такие методы лечения острого инфаркта миокарда, как тромболизис и коронарная ангиопластика, а также до того, как стали использоваться для вторичной профилактики ИБС такие препараты, как статины и ингибиторы АПФ. Тем не менее, других РКИ, выполненных с БАБ, у нас, видимо, не появится, и основные правила их использования в настоящее время нам придется решать, исходя из ранее проведенных РКИ.

Все ли бета-блокаторы одинаковы?

Несмотря на общую для всех БАБ способность блокировать бета-адренорецепторы, эти препараты различаются между собой по степени избирательности действия на разные подвиды этих рецепторов, а также по наличию дополнительных свойств. Существуют два основных типа бета-адренорецепторов — бета1 и бета2-адренорецепторы. Часть БАБ (пропранолол, надолол, карведилол и др.) действуют в одинаковой степени на оба типа бета-адренорецепторов, они называются неселективными. Другие (метопролол, атенолол, бисопролол и др.) в большей степени влияют на бета1-адренорецепторы, расположенные главным образом в сердце, поэтому они называются селективными (или кардиоселективными). Степень селективности разных БАБ различна, но всегда она существенно уменьшается с увеличением дозы препарата. Некоторые БАБ (ацебутолол, пиндолол, соталол, талинолол) обладают также и так называемой внутренней (или собственной) симпатомиметической активностью (ВСА), т.е. совмещают в себе свойства антагониста и агониста. БАБ с ВСА обладают менее выраженным влиянием на частоту сердечных сокращений. Однако клинические исследования показали, что БАБ с ВСА обладают существенно менее выраженным влиянием на прогноз жизни, чем БАБ, не обладающие таким свойством.

Ряд БАБ обладают дополнительным свойством оказывать вазодилатирующее действие. Это достигается за счет наличия у них альфа1-адреноблокирующей активности (лабетолол, карведилол) либо за счет стимуляции синтеза оксида азота в эндотелии (небиволол).

Данные об основных БАБ приведены в табл. 1.

Прямых сравнений разных БАБ в крупных РКИ не-

много, причем в некоторых из них разные БАБ ставились в неравное положение (например, в исследовании COMET сравнивали неэквивалентные дозы метопролола тартрата и карведилола (85 мг/сут и 42 мг/сут, соответственно)) [3]. Обращает внимание также, что доказательная база разных БАБ в отношении влияния на исходы заболевания очень неодинакова. Общие сведения о показаниях к назначению БАБ, основанные на результатах крупных РКИ и в связи с этим одобренные FDA, приведены в табл. 2.

Артериальная гипертензия

Доказательства эффективности в виде снижения артериального давления (АД) (суррогатная конечная точка) имеют практически все используемые в настоящее время БАБ, соответственно, артериальная гипертензия (АГ) является показанием к назначению любого препарата из группы БАБ. Однако доказательная база в отношении влияния БАБ на вероятность осложнений АГ строится на основании крупных РКИ, в которых использовали в основном пропранолол, метопролола тартрат, атенолол — MAPHY (метопролола тартрат), MRC (атенолол), NAPPHY (метопролола тартрат, атенолол, пропранолол), STOP-Hypertension сравнение с плацебо (метопролола тартрат, пиндолол, атенолол) [6-9]. Прямых сравнений в длительных РКИ между разными БАБ у больных с АГ не проводилось.

Обращает внимание, что с новыми БАБ (бисопролол, бетаксолол, карведилол, метопролола сукцинат) не проводилось крупных РКИ с изучением их влияния на конечные точки. Однако возможность их широкого использования объясняется доказанной способностью влиять на суррогатную конечную точку — уровень АД, а также некоторыми дополнительными преимуществами, которые эти препараты имеют (удобство приема, несколько лучшая переносимость и пр.).

Хроническая ИБС

Большинство БАБ изучалось в качестве антиангинальных препаратов и может использоваться в этом качестве. Известен ряд относительно коротких РКИ, в которых сравнивали эффективность различных БАБ между собой, однако ни в одном из них не было выявлено достоверных различий между ними в выраженности антиангинального эффекта.

Перенесенный инфаркт миокарда

Далеко не все БАБ изучались у больных, перенесших ИМ. Доказательства влияния на показатели смертности у таких больных имеют тимолол, пропранолол и метопролола тартрат. Прямых сравнений между названными БАБ во влиянии на отдаленные результаты не проводилось. Назначение метопролола сукцината в исследовании COMMIT (в этом исследовании участвовали

Таблица 1. Свойства и суточные дозировки основных бета-адреноблокаторов

Препарат	Средняя суточная доза	Кратность приема (раз в сутки)	Период полужизни (часы)	Кардиоселективность	Внутренняя симпатомиметическая активность	Альфа-блокирующий эффект
Ацебутолол*	200-1200 мг/сут	2	3-4	Да	Да	Нет
Атенолол	50-100 мг/сут	1	6-9	Да	Нет	Нет
Бетаксолол	5-40 мг/сут	1	14-22	Да	Нет	Нет
Бисопролол	5-20 мг/сут	1	9-12	Да	Нет	Нет
Картеолол*	2,5-10 мг/сут	1	6	Нет	Да	Нет
Карведилол	12,5-50 мг/сут	2	7-10	Нет	Нет	Да
Карведилола фосфат (контролируемое высвобождение)*	20-80 мг/сут	1	10,6-11,5	Нет	Нет	Да
Лабеталол*	200-1200 мг/сут	2	3-6	Нет	Нет	Да
Метопролола тартрат**	50-200 мг/сут	2	3-7	Да	Нет	Нет
Метопролола сукцинат	50-400 мг/сут	1	3-7	Да	Нет	Нет
Надолол*	20-240 мг/сут	1	10-20	Нет	Нет	Нет
Небиволол	5-40 мг/сут	1	12-19	Да	Нет	Нет
Пенбутолол*	20 мг/сут	1	5	Нет	Да	Нет
Пиндолол	10-60 мг/сут	2	3-4	Нет	Да	Нет
Пропранолол	40-240 мг/сут	2	3-4	Нет	Нет	Нет
Пропранолол пролонгированный*	60-240 мг/сут	1	8-11	Нет	Нет	Нет
Тимолол	10-40 мг/сут	2	4-5	Нет	Нет	Нет

* — не зарегистрированы в настоящее время в Российской Федерации
 ** — существует лекарственная форма метопролола тартрата с замедленным высвобождением (средняя доза 50-200 мг/сут, кратность приема 1 раз в день)

45582 больных — больше, чем во всех исследованиях, в которых изучали влияние БАБ на прогноз жизни) не выявило достоверного влияния препарата ни на одну из первичных конечных точек — смерть, повторный инфаркт миокарда или остановка сердца либо смерть от любой причины. Дополнительный анализ показал, что назначение метопролола сукцината приводило к уменьшению риска реинфаркта и фибрилляции желудочков, однако повышало риск развития кардиогенного шока [10]. Можно обсуждать вопрос о том, почему в исследовании COMMIT не было получено отчетливого влияния метопролола сукцината на исходы заболевания: сказались особенности действия использовавшегося в нем метопролола сукцината или изменившиеся условия терапии таких больных. Однако, видимо, при лечении пациентов, перенесших ИМ, предпочтение должно отдаваться именно метопролола тартрату (что и было зафиксировано в документах FDA). У больных, перенесших ИМ и имеющих признаки сердечной недостаточности, доказанным влиянием на прогноз жизни больных обладает только карведилол (исследование CAPRICORN) [11].

Хроническая сердечная недостаточность

Доказанным влиянием на смертность больных обладают карведилол, метопролола сукцинат и бисопролол (исследования US Carvedilol, MERIT-HF, CIBIS-II) [12-14]. Назначение небиволола пожилым больным с сердечной недостаточностью снизило вероятность возникновения комбинированной конечной точки, однако при анализе влияния препарата на отдельные компоненты первичной конечной точки влияния небиволола на смертность больных выявлено не было [15]. Интересно, что FDA отказалась регистрировать сердечную недостаточность как показание к использованию небиволола в силу недостаточной доказанности его действия на показатели смертности (в рекомендациях Европейского общества кардиологов небиволол считают возможным использовать для лечения ХСН) [5].

Прямых сравнений в отношении влияния на исходы заболевания между 3 названными выше БАБ не проводилось. Во всех 3 исследованиях использовалась самая жесткая первичная конечная точка — общая смертность больных. Однако на основании результатов исследования COPERNICUS, в которое включались наиболее тяжелые больные с ХСН, делают вывод о пред-

Таблица 2. Показания к назначению БАБ (адаптировано из [4])

Препарат	АГ	Стабильная стенокардия	Предсердная аритмия	ХСН	Перенесенный инфаркт миокарда	Постинфарктная дисфункция ЛЖ (снижение сократительной функции)
Ацебутолол	Да	Да				
Атенолол	Да	Да			Да	
Бетаксолол	Да					
Бисопролол*	Да			Да (ESC)		
Картеолол	Да					
Карведилол	Да			I-IV ФК NYHA		Да
Карведилола фосфат (контролируемое высвобождение)	Да			I-IV ФК NYHA		Да
Лабеталол	Да					
Метопролола тартрат	Да	Да			Да	
Метопролола сукцинат	Да	Да		II-III ФК NYHA		
Надолол	Да	Да				
Небиволол*	Да			Да (ESC)		
Пенбутолол	Да					
Пиндолол	Да					
Пропранолол	Да	Да	Да			
Пропранолол пролонгированный	Да	Да	Да			
Тимолол	Да				Да	

ХСН — хроническая сердечная недостаточность. АГ — артериальная гипертензия. ЛЖ — левый желудочек

* — FDA не зарегистрировала хроническую сердечную недостаточность как показание к назначению этих препаратов. Для лечения хронической сердечной недостаточности они рекомендованы лишь Европейским обществом кардиологов (ESC) [4]

почтительности назначения именно карведилола при выраженной сердечной недостаточности [16].

Сахарный диабет

В ряде небольших РКИ, не отслеживавших исходы болезни, демонстрировали неблагоприятное влияние ряда БАБ на показатели углеводного обмена. В исследовании GEMINI было показано, что карведилол (в отличие от метопролола тартрата) не оказывает отрицательного влияния на обмен углеводов, показатели липидного обмена и массу тела [17]. Единственным крупным РКИ, в котором было продемонстрировано положительное влияние контроля АД с помощью БАБ у больных сахарным диабетом, было исследование UKPDS, в котором использовался атенолол [18]. Поэтому, по-видимому, именно этим двум БАБ следует отдавать предпочтение при необходимости назначить БАБ у больных с сахарным диабетом.

Безопасность лечения БАБ и побочные действия

Несмотря на различия в фармакологическом действии разных БАБ, прямых доказательств существенных

различий в отношении их безопасности не получено. Побочные эффекты при приеме БАБ являются общими для данного класса препаратов, а среди известных БАБ нет ни одного, который бы отличался существенно лучшим профилем безопасности. Наиболее характерными побочными эффектами являются брадикардия, гипотония и головокружение, реже встречаются такие побочные эффекты, как сексуальная дисфункция, различные дерматологические и желудочно-кишечные симптомы.

Частота регистрации побочных эффектов сильно отличается и зависит от основного сердечно-сосудистого заболевания: например, при назначении БАБ пациентам с сердечной недостаточностью побочные эффекты регистрируются намного чаще (примерно 94-96%), чем при их назначении пациентам со стабильной стенокардией (25-30%), при этом существенных отличий между БАБ в частоте побочных эффектов не выявлено. Также не обнаружено значимых отличий в частоте прекращения приема БАБ вследствие побочных явлений [19].

Мета-анализ исследований, в которых проводилось прямое сравнение БАБ у пациентов с артериальной ги-

пертонией, сердечной недостаточностью и стабильной стенокардией не выявил существенных различий между БАБ в частоте развития брадикардии. Также не было выявлено значимых различий в частоте регистрации головокружения. Отмечаемое в некоторых исследованиях у больных с сердечной недостаточностью увеличение частоты регистрации головокружения на фоне приема карведилола не подтверждается результатами других исследований. Данный факт можно связать с различиями как в четком определении этого симптома, так и методах его верификации [20]. Частота регистрации гипотензии в прямых сравнительных исследованиях различных БАБ существенно не отличалась. Например, в исследовании COMET было зарегистрировано 14% случаев гипотензии при приеме карведилола и 11% — метопролола. Однако следует учитывать, что в РКИ регистрировались далеко не все эпизоды гипотензии, а только случаи выбывания пациентов вследствие данного нежелательного явления. Объединенный анализ 12-ти исследований с участием 94492 пациентов выявил повышенный риск развития новых случаев сахарного диабета для атенолола и метопролола в сравнении с плацебо, диуретиками, ингибиторами АПФ и антагонистами кальция, при этом для атенолола этот риск был статистически значимым (95% CI 1,11 – 1,52, RR=1,30). Однако представленные данные должны восприниматься с определенной долей осторожности, поскольку мета-анализ не может учесть все организационные методические различия между исследованиями, которые могут отразиться на окончательных результатах [21].

Заключение

Таким образом, краткий анализ доказательной базы большого класса препаратов — БАБ — в отношении способности улучшать прогноз жизни больных демонстрирует весьма существенные различия между ними. Безусловно, доказательная медицина далеко не всегда может дать ответ на вопрос, есть ли клинически значимые различия между конкретными препаратами одного и того же класса из-за отсутствия прямых сравнительных РКИ. Тем не менее, не фармакологические различия и какие-то второстепенные особенности действия, а доказанность влияния конкретного препарата на показатели риска сердечно-сосудистых осложнений должна в первую очередь ложиться в основу выбора. Именно так строится политика определения показаний к использованию конкретных препаратов в западных странах, в первую очередь в США.

Иными словами, делая выбор между лекарствами, обладающими сходным действием, назначаемыми больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, врач должен в первую очередь отдавать предпочтение тем из них, для которых доказано влияние на прогноз заболевания в конкретной клинической ситуации, и не переносить свойства одного препарата на свойства другого. Следует помнить и то, что на получение эффекта (в отношении улучшения прогноза заболевания) можно, как правило, рассчитывать только в тех случаях, когда лекарство используется в тех же дозах, в которых оно использовалось в крупных рандомизированных исследованиях.

Литература

1. EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). Bioequivalence Guidelines/Regulations. Available on: <http://www.gcphelpdesk.com/index.php/bioequivalence-guidelinesregulations>.
2. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006. Available on: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex7_eng.pdf.
3. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7–13.
4. Drug facts and comparisons. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins / Springhouse; 2009.
5. ESC Guidelines Desk Reference 2010: Compendium of Abridged ESC Guidelines 2010. 1st Edition. Springer Healthcare Ltd.; 2010. p.336.
6. Olsson G., Tuomilehto J., Berglund G. et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study. *Am J Hypertens* 1991;4(2 Pt 1): 151–8.
7. Lever A.F., Brennan P.J. MRC working party. MRC trial of treatment in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993;15(6):941–2.
8. Wilhelmsson L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987;5(5):561–72.
9. Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778):1281–5.
10. Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. et al. Commit (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous than oral metoprolol in 45582 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9497):1622–32.
11. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385–90.
12. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(21): 1349 – 55.
13. Hjalmarson Å., Goldstein S., Fagerberg B. et al. mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. The Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283(10):1295–302.
14. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9–13.
15. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORES). *Eur Heart J* 2005; 26(3): 215–225.
16. Packer M., Fowler M., Rouleau J. COPENICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial). A multicenter randomized double-blind, placebo-controlled study to determine the effect of carvedilol on mortality in severe congestive heart failure (abstract). *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13(1):24.
17. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 292(18): 2227–2236.
18. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317(7160):713–20.
19. Helfand M., Peterson K., Christensen V. et al. Drug Class Review. Beta Adrenergic Blockers. Final Report, update 4. 2009 by Oregon Health & Science University Portland, Oregon. Available on: http://derp.ohsu.edu/final/BB_Final_Report_Update%204_09_JUL.pdf.
20. Metra M., Guibini R., Nodari S. et al. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102(5): 546–551.
21. Bangalore S., Parkar S., Grossman E., Messerli F.N. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of the new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100(8): 1254–1262.

Поступила 03.12.2010
Принята в печать 08.12.2010