

КЛИНИКО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Жумаева Г.А.¹, Рахматова М.Р.², Жалолова В.З.², Кlicheва Ф.К.²,Ташкентский медицинская академия¹, Бухарский государственный медицинский институт².

✓ Резюме,

Первичной целью лечения артериальной гипертензии является максимальное снижение суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Для этого необходимо контролировать все модифицируемые факторы риска, курение, дислипидемию, абдоминальное ожирение и сахарный диабет, а также проводить лечение сопутствующих патологий у самой артериальной гипертензии. Всем больным артериальной гипертензией можно рекомендовать снижение АД по крайней мере до 140/90 мм.рт.ст. или более низких значений.

Ключевые слова: лечение, артериальная гипертензия, факторы риска, сопутствующие патологии.

GIPERTONIYA KASALLIGINI DAVOLASHNING KLINIK FARMAKOLOGIK YONDASHUVI

Jumaeva G.A.¹, Rahmatova M.R.², Jalolova V.Z.², Klicheva F.K.²,Tashkent tibbiyot akademiyasi¹, Buxoro davlat tibbiyot instituti².

✓ Resume,

Arterial gipertoniyaning davolashning asosiy maqsadi yurak-qon tomir sistemasi tomonidan asoratlardan va o'limning umumiy xavfini kamaytirishdir. Buning uchun barcha o'zgarishi mumkin bo'lgan xavf omillarini, chekish, dislipidemiya, abdominal semizlik va qandli diabetni nazorat qilish, shuningdek, hamroh patologiyalarni davolash kerak. Arterial gipertaniyasi bor barcha bemorlarga qon bosimini kamida 140/90 mm Hg ga, yoki undan past ko'rsatkichgacha tushirish tavsiya etiladi.

Kalit so'zlar: davolash, arterial gipertenziya, xavf omillari, hamroh patologiyalar.

CLINICAL PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THE TREATMENT OF HYPERTENSION

Jumaeva G.A.¹, Rakhmatova M.R.², Jalolova V.Z.², Klicheva F.K.²,Tashkent Medical Academy¹, Bukhara State Medical institute².

✓ Resume,

The primary goal of treating arterial hypertension is to minimize the total risk of cardiovascular complications and death. For this, it is necessary to control all modifiable risk factors, smoking, dyslipidemia, abdominal obesity and diabetes mellitus, as well as to treat concomitant pathologies in the arterial hypertension itself. All patients with arterial hypertension can be recommended to lower their blood pressure to at least 140/90 mm Hg. or lower values.

Key words: treatment, arterial hypertension, risk factors, associated pathologies.

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) – самая распространенная хроническая патология среди взрослого населения, прогноз которой в значительной мере определяется степенью гипертонического поражения жизненно важных органов.

По данным Специализированного центра кардиологии РУз распространенность АГ среди городского населения Узбекистана составляет 26,6%, среди сельского – 14,4%, в том числе у 12,6% мужчин и 15,7% – женщин [А.Г.Гадаев, Ш.С.Гулямова, 2007].

Установление "истинной" степени повышения артериального давления возможно лишь при впервые выявленной или нелеченой артериальной гипертензии. Уровень артериального давления оценивается на основании средних значений не менее двух его измерений во время не менее двух визитов с интервалами 2 мес. после первого выявления повышенного артериального давления. Новая классификация уровней артериального давления имеет принципиальные отличия от предыдущих классификаций. Первая важная особенность новой классификации – выделение нескольких категорий нормального давления, т.е. тех величин, которые еще нельзя назвать артериальной гипертензией (АД<140 и 90 мм.рт.ст.). Различают оп-

тимальное, нормальное и повышенное артериальное давление. Хорошо известно что между уровнем артериального давления и риском сердечно-сосудистых заболеваний существует прямая связь. Даже в диапазоне нормальных значений артериального давления (систолическое<130 мм.рт.ст., диастолическое <85 мм.рт.ст.) лица с наименьшим уровнем давления имеют определенный, однако, самый низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Вторая важная особенность новой классификации АГ ВОЗ – МОАГ(1999) заключается в отказе от ранее использовавшихся (ВОЗ, 1993) терминов, основанных на величине диастолического артериального давления: мягкая (90-104 мм.рт.ст.), умеренная (105-114 мм.рт.ст.) и тяжелая (более 114 мм.рт.ст.) формы. Отказ от использования этих терминов обусловлен тем, что они часто не соответствуют долговременному прогнозу. Для характеристики степени повышения артериального давления у больных артериальной гипертензией в новой классификации рекомендуется употреблять термины степень 1, степень 2, степень 3 заболевания вместо "стадия", как это было в классификации ВОЗ 1993 года (А.Н.Окроков, 2003).

Целью современной антигипертензивной терапии является кардио-вазопротекция, ведущая к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Большое значение имеет ранняя диагностика АГ, позволяющая оказать эффективное воздействие до того, как возникнут изменения в органах-мишенях, которые могут привести к смерти больного (В.Т.Ивашкин и соавт., 2001).

Говоря об адекватности антигипертензивной терапии, нельзя не остановиться на современных методах контроля ее эффективности. В последние годы все шире в медицинскую практику входят системы мониторинга АД. Компактные мониторы, работающие на основе метода Короткова и или с использованием осциллометрического метода, позволили врачам контролировать АД не только в ночные часы, но и в привычных для больного условиях, в ходе физической и умственной нагрузки.

Первичной целью лечения артериальной гипертензии является максимальное снижение суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Для этого необходимо контролировать все модифицируемые факторы риска, курение, дислипидемию, абдоминальное ожирение и сахарный диабет, а также проводить лечение сопутствующих патологии у самой артериальной гипертензии. Всем больным артериальной гипертензией можно рекомендовать снижение АД по крайней мере до 140/90 мм.рт.ст. или более низких значений, если они хорошо переносят, антигипертензивная терапия должна быть более агрессивной у больных сахарным диабетом, у которых целевое АД составляет <130/80 мм.рт.ст., сходные целевые значения АД являются у пациентов с цереброваскулярной болезнью, а также коронарной болезнью сердца. При этом риск недостаточной перфузии жизненно важных органов очень низкий, исключая эпизоды ортостатической гипотонии, развития которых следует избегать, особенно у пожилых людей и больных сахарным диабетом. Следует подчеркнуть, что несмотря на широкое использование многокомпонентных схем антигипертензивной терапии, в большинстве исследований достигнутое систолическое АД оставалось выше 140 мм.рт.ст. Даже если среднее АД было ниже этого значения, оно было достигнуто максимум у 60-70% больных. У больных сахарным диабетом лечение артериальной гипертензии никогда не приводило к снижению среднего систолического АД менее 130 мм.рт.ст., за исключением исследования ABCD, в которое включали пациентов с нормальным или высоким нормальным АД. Таким образом, добиться снижения АД до указанных целевых значений бывает трудно, особенно при более высоком исходном АД, а также у пожилых людей, так как с возрастом систолическое АД в значительной степени зависит от фиброза и ригидности аорты - исследования свидетельствуют о том, что на фоне комбинированной терапии у больных сахарным диабетом систолическое АД обычно остается несколько выше, чем у пациентов без диабета (Рекомендации Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов 2007 года по лечению артериальной гипертензии, 2008).

Основные благоприятные эффекты антигипертензивной терапии являются следствием снижения АД как такового. Многим больным артериальной гипертензией требуется комбинированная терапия по крайней мере двумя препаратами, что снижает актуальность поиска препаратов первого ряда. Тем не менее, во многих ситуациях определенные антигипертензивные средства могут иметь преимущества перед препара-

татами других классов. При выборе препарата или комбинации следует учитывать следующие аспекты: 1) предыдущий позитивный или негативный опыт применения препаратов соответствующего класса; 2) эффекты антигипертензивных средств на сердечно-сосудистые факторы риска, имеющиеся у конкретного больного; 3) наличие бессимптомного поражения органов мишеней, сердечно-сосудистых заболеваний, нефропатии или сахарного диабета может быть основанием для выбора определенных антигипертензивных средств; 4) наличие других состояний может препятствовать назначению ряда антигипертензивных препаратов; 5) возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые используются для лечения сопутствующих заболеваний; 6) затраты на лечение, хотя стоимость не может иметь преимущества перед эффективностью и переносимостью.

Необходимо постоянно контролировать побочные эффекты антигипертензивных средств, так как они являются основной причиной низкой приверженности к лечению. Антигипертензивные препараты отличаются по переносимости, особенно у конкретного больного. Антигипертензивное действие должно продолжаться 24 ч. Длительность действия можно проверить на основании измерения АД в конце интервала дозирования в кабинете врача или домашних условиях или амбулаторном мониторинге АД. Необходимо отдавать предпочтения препаратам длительного действия, которые можно назначать один раз в день, так как простая схема применения способствует повышению приверженности к лечению.

Монотерапия любым препаратом обеспечивает снижение АД до целевых значений у ограниченного числа больных артериальной гипертензией. Для достижения целевого контроля АД большинству больных необходимо применение более одного антигипертензивного препарата. Существует большое число эффективных и хорошо переносимых схем комбинированной терапии. На начальном этапе могут быть назначены монотерапия или комбинированная терапия двумя препаратами в низких дозах, число которых или дозы могут быть при необходимости увеличены. Монотерапия возможна при легкой артериальной гипертензии и низком или среднем сердечно-сосудистом риске. Комбинированной терапии двумя препаратами в низких дозах следует отдавать предпочтение у больных с артериальной гипертензией 2 или 3 степени или высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Фиксированные комбинации двух препаратов упрощают схемы лечения и способствуют увеличению приверженности.

У некоторых больных комбинация двух препаратов не позволяет добиться снижения АД до целевых значений, и необходимо использование трех и более антигипертензивных средств. У больных с неосложненной гипертензией и пожилых людей проводят ступенчатую антигипертензивную терапию. У пациентов группы высокого риска следует добиваться более быстрого контроля АД, что является поводом в пользу назначения комбинированной терапии и быстрого увеличения доз.

По данным Недогада С.В. (2005), до настоящего времени прямые сравнительные исследования эффективности фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов являются единичными (R.Luccioni, 1995)

По данным Мартюшова С.И. и соавт. (2008), сравнение результатов настоящего исследования с данными других клинических исследований представляет сложную задачу, учитывая разницу критериев включения в исследования, уровней АД, возрастного и полового состава. Однако в целом наши данные согласуются с результатами исследования ASCOT и подчеркивают клинические преимущества комбинированной терапии антагонистом кальция III поколения амлодипином и ингибитором АПФ. Комбинированная терапия амлодипином и АПФ ингибитором (хартил) - рамиприлом была одинаково эффективной у пациентов в возрасте моложе и старше 60 лет. Комбинированная терапия привела к снижению АД до целевых значений ($< 140/90$ мм.рт.ст.) у большинства (82%) больных АГ 2-3 степени ($> 160/100$ мм.рт.ст.) характеризовалась хорошей переносимостью и высокой безопасностью (С.И.Мартюшов и соавт., 2008).

По данным Шляхто Е.В. и соавт. (2008), исследование АЛЪТАИР стало самым крупным в России исследованием по применению рилмедицина и агонистов имидозолиновых рецепторов в целом и одним из крупнейших исследований в мире, исследование получило название АЛЪТАИР (Е.В.Шляхто и соавт., 2008). Его целью была оценка антигипертензивной эффективности и безопасности применения рилмедицина (агонистов имидозолиновых рецепторов) АИР и в комбинации с амлодипином (антагонистом кальция III поколения). Одной из существенных особенностей данного исследования было прицельное изучение эффективности комбинированной терапии рилмедицином и амлодипином. Ранее в большинстве работ изучалась комбинация рилмедицина с мочегонными средствами и ингибиторами АПФ. Лишь в упомянутом ранее исследовании 4% врачей назначали рилмедицин в сочетании с антагонистами кальция. Считается, что агонисты имидозолиновых рецепторов могут применяться в комбинации практически со всеми классами антигипертензивных препаратов, включая в-адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний (Guidelines for the management of arterial hypertension, 2007). Проведенное исследование показало, что комбинированная терапия рилмедицином с амлодипином в дозе 2,5 мг позволяет повысить долю больных, достигших целевых значений АД, на 33,9%, а при увеличении дозы амлодипина до 5 мг - на 66,1%. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности подобной комбинации и позволяют рекомендовать ее широкое применение на практике (R.Luccioni, 1995).

Англо-скандинавское исследование ASCOT продемонстрировало преимущества сочетанного применения антагониста кальция III поколения амлодипина и ингибитора АПФ лизиноприна в плане достижения целевых значений АД, органопroteкции, улучшений сердечно-сосудистого прогноза и метаболической нейтральности представленной классической комбинацией в-адреноблокатора и тиазидового диуретика. Безусловно, дигидропиридиновые антагонисты кальция пролангированного действия и ингибиторы АПФ обладают аддитивностью в антигипертензивном эффекте, органопroteкции (снижение степени гипертрофии ЛЖ, нефропroteкции) и характеризуются метаболической нейтральностью (Г.А.Хамидуллаева и соавт.).

По данным Л.И.Ольбинской и соавт. (2002), использование комбинации двух лекарственных средств,

которые воздействуют на обе системы, может сопровождаться синергическим действием. Целью исследования была оценка эффективности и переносимости препарата лотимакс фирмы "Astra Zeheca" (Великобритания) у больных эссенциальной АГ. Лотимакс представляет собой комбинированный препарат, состоящий из антагонистов кальция фелодипина и кардиоселективного в-адреноблокатора метопролола. Исследование показало, что антигипертензивная эффективность лотимакса была хорошей у 13 (86,7%) больных, удовлетворительной у 2 (13,3%) случаев неудовлетворительной эффективности на наблюдалось. Следует подчеркнуть достоверную антигипертензивную эффективность лотимакса в ранние утренние часы (с 4 до 9) в которые, как известно, отмечается наибольшая частота сердечных и мозговых осложнений (ишемия миокарда, инсульт, инфаркт, внезапная остановка сердца) (Л.И.Ольбинская и соавт., 2002).

Таким образом, обобщая все выше изложенное, комбинированная терапия позволяет избежать эффекта использования, с помощью назначения второго препарата воздействовать на прессорные механизмы, повышающие АД, не подавленные первым препаратом, уменьшить дозу лекарств и следовательно, частоту побочных эффектов. Назначением второго препарата можно скорректировать неблагоприятные эффекты первого, добиться адекватного снижения АД не высокими дозами обеих лекарственных средств.

Антигипертензивная терапия может быть различной в зависимости от того, применяется ли она для общей популяции гипертоников, в отдельных группах пациентов или при особых клинических ситуациях. Антигипертензивная терапия у пожилых больных в возрасте ≥ 60 лет с систоло-диастолической или изолированной систолической гипертонией вызвала значительное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Лечение можно начинать с тиазидных диуретиков, антагонистов кальция, антагонистов ангиотензиновых рецепторов, ингибиторов АПФ и в-адреноблокаторов в соответствии с общими рекомендациями. Назначать антигипертензивные препараты следует в низких дозах, которые увеличивают более осторожно, учитывая более высокий риск нежелательных эффектов. Медикаментозную терапию следует подбирать с учетом факторов риска, поражения органов-мишеней и сопутствующих сердечно-сосудистых и других состояний, которые часто наблюдаются у пожилых людей. Учитывая риск ортостатической гипотонии, АД следует измерять также в вертикальном положении. Для антигипертензивной терапии у больных диабетом для снижения АД могут быть использованы любые эффективные и хорошо переносимые средства. Снижение АД препятствует развитию и прогрессированию поражения почек. Дополнительный нефропroteктивный эффект дают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (антагонисты ангиотензиновых рецепторов и ингибиторы АПФ). Микроальбуминурия - это основание для немедленной антигипертензивной терапии, даже при высоком нормальном АД. Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы оказывают выраженное антипротеинурическое действие, поэтому их считают средствами выбора.

По мнению Чазова И.Е. и соавт. (2008), по-прежнему актуальной остается проблема выделения случаев злокачественной АГ, обязательными признака-

ми которой, наряду с резистентностью к комбинированной антигипертензивной терапии, является быстрота поражения органов-мишеней, вплоть до фетальных осложнений. Надежным маркером злокачественной АГ считают ОТСК диска зрительного нерва. Злокачественный вариант эссенциальной АГ, описанной особенно подробно Е.М.Тареевым (1948), встречавшийся особенно часто в годы Второй мировой войны, в настоящее время стал казуистически редким, тем более за частью случаев ее, очевидно, все же скрывались оставшиеся нераспознанными различные варианты вторичной АГ. Тем не менее, своевременное выявление признаков озлокачествления, первоочередным из которых является резистентность к комбинированной антигипертензивной терапии при АГ любого происхождения, сегодня остается принципиально важным с точки зрения своевременного применения активных методов лечения, в том числе экстракорпоральных (И.Е.Чазова и соавт., 2008).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдуллаев Т.А. Квадроприн в лечении недостаточности кровообращения // Восточные вестн. - Ташкент, 2001. № 9. - С. 32.
2. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента //Consilium-medicum. - М., 2001 - т. 3, №2, - С. 61-65.
3. Антонов А.Р., Васкина Е.А., Черчяниц Ю.Д. Микроэлементы и про и антиоксидантная активность крови при артериальной гипертензии. "Российский кардиологический журнал". 2006 №5. стр. 50-53.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Кардиология, №5, 2001, -С.100-104.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета-адреноблокатором биспрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2003;10: -С.11-22.
6. Бритов А.И., Орлова О.А. Место агонистов имидазолиновых рецепторов при лечении больных артериальной гипертензией. "Российский кардиологический журнал" 2006 №1 стр. 95-100.
7. Возможности диагностики начальной стадии гипертонической болезни в поликлинических условиях. /Е.Д.Докина, А.Л.-Кукушкин, Л.А.Алексеева. //Клиническая медицина" 2008 г. №1 стр. 47-51
8. Воронков Л. Выбор оптимального блокатора b-адренорецепторов для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью // Doctor.- 2001.-4 (8).-С.28-29.
9. Гипертензия и ее последствия: состояние проблемы в мире. Claude Lehfant. "Артериальная гипертензия" 2005 г. том-11 №2 стр. 1-11
10. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты //Кардиологии. - 2001. №2. -С.50-58.
11. Гунескер Г., Дилон М. Эндотелий сосудов и окис азота при артериальной гипертензии у детей //Pediatr Nephrol. - 1998. №12. -С.676-689.
12. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии. Методические рекомендации 2008. -С.21.
13. Докина Е.Д., Кукушкин А.Л., Алексеева Л.А. Возможности диагностики начальной стадии гипертонической болезни в поликлинических условиях. "Клиническая медицина" 2008. №1 47-51.
14. Дроздова Г.А. Клеточные механизмы артериальной гипертензии //Патологическая физиология. -2000. №3. -С.26-31.
15. Журавлева М.В., Желябовская С.В. Клинические аспекты применения карведилола - β-адреноблокатора с вазодилирующими свойствами // Фарматека. 2003; 12: - С. 23-27.
16. Задонченко В. С., Адашева Т. В., Сандомирская А. П., Суворова С. С. Дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика - 2003. - N 2. - С. 79-90.
17. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.Г. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Русс. мед. журн., 2002., №1, - С.11-16.
18. Кац. П.С. Современные подходы к фармакотерапии артериальной гипертензии у пожилых. Методическое пособие. 2007 г.
19. Клиническая эффективность стартовой комбинированной терапии ингибитором АПФ и антагонистом кальция у больных артериальной гипертензией 2-3 степени /С.И.Мартышов, О.С.Бубенцова, Л.А.Галашевская, А.Г.Дубнова, Л.Ф.Елисенко, А.Н.Киселева, А.С.Кучиц, Т.В.Лужбина, Г.Н.Старикова, А.А.Шлатанова, Л.А.Федотова. //Клиническая фармакология и терапия. 2008 №3 стр. 64-66.
20. Клинические рекомендации. Стандарты лечения. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2005. - С. 928.
21. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А., Железных Е.А. Перспективы применения комбинированного препарата лотимакс у больных эссенциальной артериальной гипертензией. "Терапевтический архив" 2002 №1 стр. 61-63.
22. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии) // Кардиология. №2, 2005, - С.59-62.
23. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные b-адреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений // Сердце: журнал для практикующих врачей. - М., 2004 - Т.3, №3 (15) - - С. 130 - 136
24. Тепляков А.Т., Дибиров М.М., Болотская Л.А., Степачева Т.А. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитоксинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца // Кардиология. - 2004. - № 9. - С. 50-57.
25. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). М., 2000. Вып. 1.-С.128-135.
26. Хамидуллаева З.А. Антигипертензивная эффективность фиксированных доз амлодипина и лизиноприла у больных эссенциальной гипертензией. "Узбекистон кардиологияси" 2008 №2 стр. 97.
27. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В., Рогоза А.Н., Никольский В.П. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертензии: механочувствительность эндотелия // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова,1993;8:1- С.21.
28. Bonetti P.O., Pumper G.M., Higano S.T. et al. Noninvasive Identification of Patients With Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia // Journal of American College of Cardiology Vol 44, No 11, 2004- P.21-24
29. Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T. et al Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure: MOCHA Investigators // Circulation 1996; 94(11): - P. 2807-2816.
30. Brixius K., Bundkirchen A., Bolck B. et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium// Brit. J. Pharmacol. - 2001. - V. 133. - P. 1330-1338.
31. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis // Ann Intern Med 2001; 134: - P. 550-560.
32. CIBIS-II Investigators and Committees. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): a randomised trial // Lancet 1999;353: 9146: - P.9-13.
33. Cice G, Ferrara L, D'Andrea, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial // J Am Coll Cardiol 2003;41: - P.1438-1444.
34. Weber K., Bohmeke T., van der Does R., Taylor S.H. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients // Cardiovasc Drugs Ther 1996;10: - P. 113-1.

Поступила 09.02. 2020