

Карведилол в лечении пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Результаты исследования «КАМЕЛИЯ»

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Е.В. Шилова,
А.Д. Деев, С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов
от имени рабочей группы по проведению
исследования «КАМЕЛИЯ»

Государственный научно-исследовательский
центр профилактической медицины
Росмедтехнологий

Организаторы проекта: Секция Рациональной фармакотерапии ВНОК

Руководитель проекта: Президент ВНОК, академик РАМН Р.Г. Оганов

Главный исследователь: Председатель секции рациональной фармакотерапии, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН С.Ю. Марцевич

Научный консультант: Генеральный секретарь ВНОК, д.м.н., профессор С.А.Шальнова

Главные исследователи и координаторы исследования в центрах: И.А. Велижанова, Э.Г. Волкова, Ю.Э. Восканян, Л.И. Гапон, П.Я. Довгалецкий, В.Я. Ермолина, Е.М. Идрисова, Н.Н. Илов, А.Р. Киселев, С.Ю. Левашов, В.А. Невзорова, Г.И. Нечаева, Т.Н. Панова, И.И. Резник, В.В. Скибицкий, Л.А. Соколова, В.П. Терентьев, Н.В. Хайло, [А.В. Шабалин], Т.В. Шнюкова, В.В. Якусевич.

Рабочая группа: Е.Н. Акулина, В.А. Буданова, Т.С. Бондаренко, В.П. Воронина, И.Н. Гожая, И.И. Гриценко, А.В. Дроган, Н.А. Дмитриева, Л.Ю. Дроздова, Ф.М. Дышкова, А.И. Зайцева, А.Н. Иковникова, Г.А. Ильичева, И.С. Ирхина, Л.А. Ковалева, О.Н. Куткина, Е.А. Кудряшов, А.З. Леонидова, Е.Н. Логинова, М.П. Маргарян, О.В. Настрин, А.Н. Никитина, И.Н. Никольская, И.Е. Пашинцева, А.С. Петроченко, О.М. Посненкова, Е.С. Потапова, А.А. Серажим, М.Н. Сергеев, В.В. Сиденко, В.А. Симонов, Д.В. Сиротенко, И.Н. Спандерашвили, А.Н. Струнина, Е.С. Тимошенко, С.Н. Толпыгина, М.В. Редькина, Н.Н. Реминец, А.В. Фендрикова, О.М. Хромова, М.В. Христюкова, В.А. Шварц, Ю.Н. Шелудько, Е.В. Шилова, Ю.Н. Шукин.

Ключевые слова: артериальная гипертония, карведилол, ожирение.

Артериальная гипертония (АГ) остаётся самым распространённым сердечно-сосудистым заболеванием, а также известным фактором риска сердеч-

но-сосудистых осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца и мозговой инсульт. Хорошо известно, что АГ часто сочетается с избыточной массой тела/ожирением, фактически они становятся заболеваниями-спутниками. Большинство пациентов с АГ и избыточной массой/ожирением нуждаются в антигипертензивной терапии. К сожалению, современные рекомендации по лечению АГ не предлагают соответствующую информацию по рациональному выбору антигипертензивных препаратов у данной категории пациентов. Решение об использовании того или иного препарата приходится делать на основании имеющихся представлений о механизмах развития гипертензии у пациентов с ожирением, а также наличия поражения органов-мишеней или сердечно-сосудистых заболеваний. Основными требованиями, предъявляемыми к гипотензивному препарату у таких пациентов, являются высокая гипотензивная эффективность, «метаболическая нейтральность», наличие органопротективных свойств.

Назначение бета-адреноблокаторов (БАБ) для лечения пациентов с АГ и избыточной массой тела/ожирением является патогенетически оправданным, так как в генезе АГ определённую роль играет активация симпатической нервной системы. БАБ снижают сердечный выброс и активность ренина плазмы, которые, как было показано, значительно повышаются у пациентов с АГ и ожирением. Неудивительно, что БАБ более эффективны в качестве антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [1]. В соответствии с Рекомендациями по лечению АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии эта группа препаратов сохраняет свои позиции среди препаратов выбора для лечения АГ. Хотя БАБ и увеличивают массу тела, отрицательно влияют на метаболизм липидов и увеличивают (в сравнении с другими антигипертензивными препаратами) вероятность развития диабета, им не должно оказываться предпочтение у больных с множественными метаболическими факторами риска, включая метаболический синдром и его основные компоненты: абдоминальное ожирение, высокую нормальную и повышенную гликемию натощак, нарушенную толерантность к глюкозе.

Однако указанные недостатки могут не распространяться на БАБ с вазодилатирующим действием, такие как карведилол и небиволол, которые имеют менее выраженное отрицательное метаболическое действие [2, 3]. Определённые предпосылки для такого заключения дают результаты исследования GEMINI (Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensive (GEMINI) trial results) [4]. В исследование были включены 1 235 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и АГ I–II степени. В течение 35 недель больные получали карведилол в дозе 25–50 мг/сут или метопролол в дозе 50–200 мг/сут. Результаты исследования показали, что применение карведилола в отличие от метопролола у больных с сахарным диабетом и артериальной гипертонией не привело к ухудшению контроля уровня глюкозы в крови и даже сопровождалось улучшением отдельных показателей метаболического синдрома. Результаты недавно завершившегося Российского исследования АККОРД подтвердили положение о метаболической нейтральности карведилола. Цель данного исследования состояла в оценке эффективности и безопасности карведилола у пациентов с мягкой и умеренной АГ, страдающих ожирением и/или компенсированным СД 2 типа. В рандомизированном сравнительном открытом исследовании, проводимом в параллель-

ных группах, приняли участие 592 пациента. Половина пациентов принимала обычную антигипертензивную терапию, второй половине пациентов к стандартной терапии был добавлен карведилол в дозе 12–25 мг/сут. Была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность карведилола у больных с сочетанной патологией, высоким метаболическим риском и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, а добавление в течение 24 недель к обычной антигипертензивной терапии карведилола не привело к ухудшению показателей липидного спектра и углеводного обмена у данной категории пациентов [5].

Необходимо отметить, что крупных клинических исследований по сравнительному изучению уже известных БАБ и относительно новых БАБ с вазодилатирующим действием у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, в частности с избыточной массой тела/ожирением, не проводилось. Для уточнения значимости БАБ у данной категории пациентов было спланировано исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных АГ и избыточной массой тела/ожирением.

Цель исследования КАМЕЛИЯ. Оценить антигипертензивный и метаболический эффект терапии, основанной на карведилоле, в сравнении с метопрололом у пациентов с АГ I и II степени с избыточной массой тела/ожирением.

Дизайн исследования. Многоцентровое открытое, проводимое в двух параллельных группах со ступенчатым подбором дозы антигипертензивных препаратов рандомизированное исследование. До рандомизации пациентам отменялась антигипертензивная терапия на 10–14 дней. После рандомизации одна группа пациентов получала терапию карведилолом 25 мг/сут, а другая группа – метопрололом тартратом 50 мг/сут. Была предусмотрена титрация (удвоение) дозы БАБ, а также перевод пациентов в дальнейшем на комбинированную терапию: последовательное назначение амлодипина (5–10 мг) и гидрохлоротиазида (12,5–25 мг) в обеих группах

для достижения целевого уровня АД. Продолжительность исследования составила 24 недели. Контроль эффективности и безопасности терапии проводился во время визитов к врачу сначала каждые 2 недели, в дальнейшем – каждые четыре недели. Оценивались: динамика АД по сравнению с исходными показателями, снижение АД до целевого уровня, число и вид нежелательных побочных явлений, динамика биохимических показателей крови: креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, калия, липидного спектра.

Описание препаратов. Исследуемый препарат – карведилол (Ведикардол, ОАО «Синтез», Россия), суточная доза 25–50 мг. Карведилол является современным БАБ, он оказывает сочетанное неселективное β_1 -, β_2 - и α_1 -блокирующее действие, не имеет собственной симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующими свойствами. Благодаря блокаде β -адренорецепторов сердца, снижает АД, сердечный выброс, урежает ЧСС. Карведилол подавляет ренин-ангиотензин-альдостероновую систему посредством блокады β -адренорецепторов почек, вызывая снижение активности ренина плазмы. Блокируя α -адренорецепторы, препарат может вызывать расширение периферических сосудов, тем самым снижая системное сопротивление. Препаратом сравнения в данном исследовании был метопролола тартрат непродленного действия, суточная доза – 50–100 мг. Для комбинированной терапии были выбраны антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (амлодипин, АМЛОРУС, ОАО «Синтез», Россия) и мочегонный препарат гидрохлоротиазид. Выбор данной группы препаратов полностью отвечал современным представлениям о наиболее желательных комбинациях антигипертензивных препаратов, а также имеющимся представлениям о механизмах развития гипертонии у пациентов с избыточной массой тела/ожирением.

Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации – SAS (Statistical Analysis System). Использовали

Информация о препарате

ВЕДИКАРДОЛ (ОАО «Синтез», Россия)

Карведилол

Таблетки 6,25 мг; 12,5 мг; 25,0 мг

СОСТАВ ПРЕПАРАТА

Одна таблетка содержит карведилола (активное вещество) 6,25, 12,5 или 25,0 мг. Вспомогательные вещества: сахар молочный (лактоза), крахмал картофельный, поливинилпирролидон низкомолекулярный (повидон), микрокристаллическая целлюлоза, кальций стеариновокислый (кальция стеарат), тальк.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия (в монотерапии и комбинации с диуретиками); хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии); ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия. *С осторожностью:* стенокардия Принцметала, тиреотоксикоз, окклюзионные заболевания периферических сосудов, феохромоцитомы, псориаз, почечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада I степени, обширные хирургические вмешательства и общая анестезия, сахарный диабет, гипогликемия, депрессия, миастения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, независимо от приема пищи.

Хроническая сердечная недостаточность

Дозу подбирают индивидуально, под тщательным наблюдением врача. Рекомендованная начальная доза составляет 3,125 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель. При хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом не менее 2 недель до 6,25 мг 2 раза в сутки, затем до 12,5 мг 2 раза в сутки, потом – до 25 мг 2 раза в сутки. Дозу следует увеличивать до максимальной, которая хорошо переносится больным. У паци-

ентов с массой тела менее 85 кг целевая доза составляет 50 мг в сутки; у пациентов с массой тела более 85 кг целевая доза 75–100 мг в сутки.

Артериальная гипертензия

Начальная доза составляет 6,25–12,5 мг 1 раз в сутки в первые два дня лечения. Затем по 25 мг 1 раз в сутки. При недостаточности антигипертензивного эффекта через 2 недели терапии доза может быть увеличена в 2 раза. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата составляет 50 мг 1 раз в сутки (возможно разделенная на 2 приема).

Ишемическая болезнь сердца

Начальная доза составляет 12,5 мг 2 раза в сутки в первые два дня лечения. Затем по 25 мг 2 раза в сутки. При недостаточности антиангинального эффекта через 2 недели терапии доза может быть увеличена в 2 раза. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата составляет 100 мг в сутки, разделенные на 2 приема.

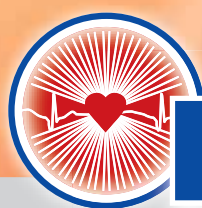
ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Контролируемых исследований применения карведилола у беременных женщин не проводилось, поэтому назначение препарата этой категории больных возможно только в случаях, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Не рекомендуется грудное вскармливание во время лечения карведилолом.

Разделы: Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Фармакокинетика, Противопоказания – см. в инструкции по применению препарата.

Результаты исследования КАМЕЛИЯ

Выводит
сердце
из лабиринта
заболеваний



Карведилол

ВЕДИКАРДОЛ®

α - и β -
адреноблокатор

Показания:

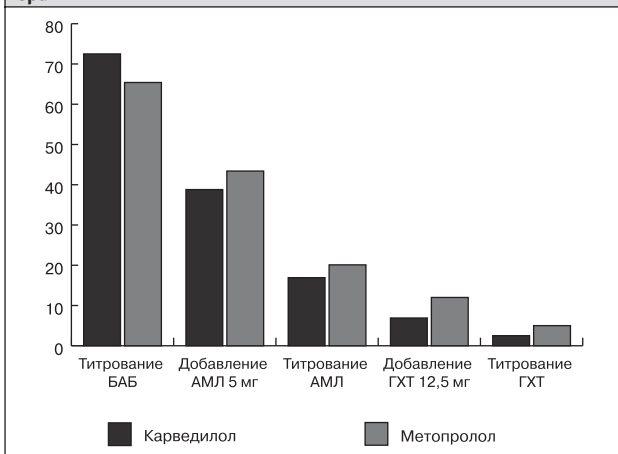
- Артериальная гипертензия
- Ишемическая болезнь сердца
- Хроническая сердечная недостаточность



СИНТЕЗ

Регистрационное удостоверение
ЛС - 000820 от 07.10.2005 г.

Рис. 1. Титрование доз препаратов и назначение комбинированной терапии



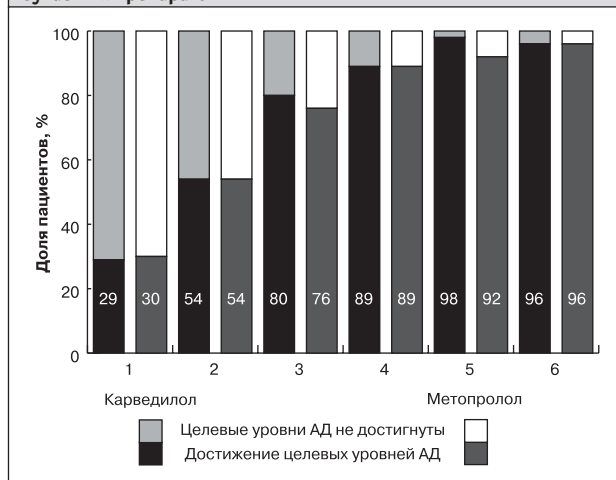
стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т. д.), дисперсионный анализ, а также известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т. д.).

Результаты исследования

В исследование были включены 320 пациентов: 160 пациентов в качестве базовой терапии получали карведилол и 160 пациентов – метопролол. Сформированные с помощью рандомизации группы пациентов были полностью сопоставимы по основным клиническим показателям, а так же по результатам лабораторных тестов [6]. При определении риска сердечно-сосудистых осложнений оказалось, что в обеих группах примерно у 2/3 пациентов этот риск определен как высокий, у остальных пациентов риск определен как низкий, средний и очень высокий, различий между группами не было. Не отличались пациенты обеих групп по характеру и объёму проводимой до включения в исследование антигипертензивной терапии.

По завершении исследования в группах карведилола и метопролола отмечалось достоверное снижение как САД, так и ДАД по сравнению с исходными данными, в обоих случаях $p < 0,0001$, различия между группами по САД и ДАД были недостоверными ($p = 0,88$ и $p = 0,61$ соответственно). Однако перевод пациентов на комбинированную терапию амлодипином (АМЛ) и гидрохлоротиази-

Рис. 2. Достижение целевого уровня АД на фоне приёма изучаемых препаратов



дом (ГХТ), а также титрование доз этих препаратов у пациентов, принимающих метопролол, проводилось несколько чаще, чем в группе карведилола ($p > 0,05$) (рис. 1).

Очень важным критерием эффективности терапии является достижение целевых цифр АД. В исследовании КАМЕЛИЯ по завершении целевые показатели АД были достигнуты в группе карведилола у 96,2 % пациентов, в группе метопролола – у 95,5 % ($p = 0,85$) (рис. 2).

Назначение БАБ привело к существенному уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС) как на фоне приёма карведилола, так и на фоне приёма метопролола, в обоих случаях $p < 0,0001$, значимых различий между изучаемыми препаратами не было ($p = 0,61$).

В группе пациентов, принимающих карведилол, зарегистрировано достоверное снижение показателей глюкозы ($p < 0,01$) и мочевой кислоты ($p < 0,0001$), в отличие от аналогичных показателей на фоне приёма метопролола, когда показатели глюкозы существенно не изменились. Кроме того, в группе метопролола отмечалась чёткая тенденция к увеличению уровня мочевой кислоты. Помимо зарегистрированных различий, связанных с метаболическим влиянием изучаемых препаратов, в группе карведилола, в отличие от группы метопролола, прослеживалась отчётливая тенденция к уменьшению уровня общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой

Информация о препарате

АМЛОРУС (ОАО «Синтез», Россия)
Амлодипин
Таблетки 2,5 мг; 5 мг; 10 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими антигипертензивными средствами: диуретиками, β -блокаторами, ингибиторами АПФ (ангиотензин-превращающего фермента)); стабильная стенокардия, вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала) (монотерапия или в комбинации с другими антиангинальными средствами).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, начальная доза для лечения артериальной гипертензии и стенокардии составляет 5 мг препарата один раз в сутки. При необходимости доза максимально может быть увеличена до 10 мг однократно в сутки. При артериальной гипертензии поддерживающая доза может быть 5 мг в сутки. При вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала) – 5–10 мг в сутки, однократно. Не требуется изменения дозы при одновременном назначении с тиазидными диуретиками, β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ. Не требуется изменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью, у пожилых пациентов начальная доза при артериальной гипертензии может составить 2,5 мг.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения необходим контроль за массой тела и потреблением натрия, назначение соответствующей диеты. Необходимо поддержание гигиены зубов и частое посещение стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Режим дозирования для пожилых такой же, как и для пациентов других возрастных групп. При увеличении дозы необходимо тщательное наблюдение за пожилыми пациентами.

Несмотря на отсутствие у блокаторов «медленных» кальциевых каналов синдрома «отмены», перед прекращением лечения рекомендуется постепенное уменьшение доз.

Амлодипин не влияет на плазменные концентрации K^+ , глюкозы, триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, мочевой кислоты, креатинина и азота мочевой кислоты.

Разделы: Фармакологические свойства, Противопоказания, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействия с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

Таблица. Динамика биохимических показателей (М ± m)

Показатель	Карведилол		Метопролол	
	исходно	6 мес.	исходно	6 мес.
Общий ХС	5,80 ± 0,09	5,62 ± 0,08	5,82 ± 0,09	5,73 ± 0,09
ХС ЛПНП	3,82 ± 0,09	3,65 ± 0,08	3,78 ± 0,09	3,74 ± 0,09
ХС ЛПВП	1,22 ± 0,02	1,22 ± 0,02	1,25 ± 0,02	1,24 ± 0,03
ТГ	1,64 ± 0,07	1,64 ± 0,05	1,73 ± 0,07	1,64 ± 0,06
Глюкоза	5,12 ± 0,07	4,95 ± 0,06**	5,21 ± 0,07	5,15 ± 0,07
Мочевая кислота	308,2 ± 6,7	291,4 ± 6,1***	283,9 ± 6,7	291,5 ± 8,2
Креатинин	83,1 ± 1,3	81,76 ± 1,11	82,7 ± 1,3	83,05 ± 1,83
Калий	4,37 ± 0,03	4,38 ± 0,03	4,41 ± 0,03	4,39 ± 0,03

Примечание. ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

плотности; показатели триглицеридов в обеих группах значимо не изменились (таблица).

По завершении исследования КАМЕЛИЯ отмечено снижение массы тела в обеих группах пациентов, что было несколько необычным для длительной терапии БАБ. Снижение массы тела не являлось целью данного исследования, тем не менее, пациенты, участвовавшие в нем, получали рекомендации от врачей о соблюдении правильного образа жизни и диеты. Вполне возможно, что на динамику массы тела мог повлиять и сезонный фактор. Тем не менее, в группе пациентов, получавших терапию метопрололом, динамика снижения была менее выраженной, чем в группе карведилола.

За время наблюдения были зарегистрированы 34 несерьёзных нежелательных явления: 24 на фоне приёма карведилола и 10 – в группе метопролола ($p < 0,04$). Около половины зарегистрированных нежелательных явлений в каждой группе были расценены как не связанные с приёмом изучаемых ББ. Часть нежелательных явлений регистрировалась уже после перевода пациентов на комбинированную терапию и была связана с дополнительным назначением амлодипина и гидрохлоротиазида.

Обсуждение результатов

Выбор БАБ в данном исследовании был далеко не случайным. Метопролол – хорошо изученный и широко применяемый в повседневной клинической практике БАБ. Высокая эффективность и безопасность карведилола позволяют использовать его при лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний, в большей степени у пациентов с инфарктом миокарда и явлениями сердечной недостаточности. Дженерик карведилола – Ведикардол продемонстрировал в более ранних исследованиях не только фармакокинетическую эквивалентность, но и показал, что является терапевтически эквивалентным оригинальному препарату при сходном профиле безопасности у пациентов с АГ [7, 8].

Результаты проведённого многоцентрового исследования КАМЕЛИЯ ещё раз подтвердили продемонстрированные ранее в ряде клинических исследований высокую эффективность и безопасность карведилола у больных с сочетанной патологией, высоким метаболическим риском и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [4, 5]. Необходимо отметить, что пациенты с высоким риском в исследовании КАМЕЛИЯ составили около 2/3 от всех пациентов. Немаловажным оказался тот факт, что назначение в течение 24 недель карведилола у пациентов с АГ и избыточной массой

тела/ожирением не привело к ухудшению показателей липидного спектра и углеводного обмена. Это соответствует данным более ранних исследований, в которых было показано, что карведилол не только не оказывает отрицательного влияния на липидный обмен, но и приводит к улучшению липидного профиля при назначении его пациентам с АГ [9], а также положительно влияет на ряд других метаболических параметров [10].

Заключение

Результаты открытого рандомизированного исследования КАМЕЛИЯ подтвердили высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость терапии Ведикардолом (карведилол, ОАО «Синтез», Россия) в условиях повседневной клинической практики и продемонстрировали существенные различия между карведилолом и метопрололом у пациентов с АГ и метаболическими факторами риска: избыточной массой тела/ожирением. У пациентов, получающих карведилол, реже необходимы переход на комбинированную терапию амлодипином и гидрохлоротиазидом, а также титрование доз этих препаратов. Карведилол лучше, чем метопролол влияет на показатели метаболизма: снижает уровень глюкозы, мочевой кислоты, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Назначение карведилола предпочтительно в тех случаях, когда в схему терапии пациентов с АГ и метаболическими факторами риска необходимо включить БАБ.

Литература

1. Wofford M.R., Anderson D.C. Jr., Brown C.A. et al. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects // *Am J Hypertens*. 2001; 14: 694–698.
2. Guidelines for the management of arterial hypertension // *J Hypertension*. 2007; 25: 1105–1187.
3. Sharma A.M., Pischon T., Hardt S., Kunz I. et al. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockades and weight gain: a systematic analysis // *Hypertension*. 2001; 37: 250–254.
4. 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 // *JAMA*. 2004; 292: 2227–2236.
5. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев Ю.В., Лукина Р.Г., Оганов от имени участников исследования. Первые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата Акридиллол в комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (АККОРД) // *Кардиология* 2008; 8: 28–33.
6. Марцевич С.Ю., Кутишенко, Шилова Е.В., Деев А.Д., Шальнова С.А., Оганов Р.Г. от имени рабочей группы по проведению исследования «Камелия». Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования «Камелия». РФК 2009; 1: 23–27.
7. Красных Л.М., Савченко А.Ю., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Определение относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов карведилола – Ведикардолом и Дилатренда // *Трудный пациент*. 2006; 10: 15–17.
8. Бамбышева Е.И., Толпыгина С.Н., Гуранда Д.Ф., Колтунов И.Е. Клиническая и фармакокинетическая эквивалентность оригинального и дженерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертензией 1–2 степени // *РФК* 2008; 3: 39–44.
9. Hauf-Zachariou U., Widmann L., Zulsdorf B., et al. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidemia // *Eur J Clin Pharmacol*, 1993; 45: 95–100.
10. Shuetz G.V., Sabin, I. Janitzki, Scherhag A. Treatment of essential hypertension with Carvedilol: results of the open-label prospective trial in more than 10 000 patients [in German]. *Perfusion* (Munich than Nurnberg). 2003; 16: 12: 424–429.