

Клиническая оценка вазодилатирующих эффектов карведилола у больных артериальной гипертензией и с избыточной массой тела/ ожирением. Результаты исследования КАМЕЛИЯ

Л.А. Соколова^{*1}, С.Ю. Марцевич², Н.П. Кутишенко²

¹Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. Санкт-Петербург, Россия; ²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий. Москва, Россия

Clinical assessment of vasodilating carvedilol effects in patients with arterial hypertension and overweight/obesity: CAMELIA Study results

L.A. Sokolova^{*1}, S.Yu. Martsevich², N.P. Kutishenko²

¹I.I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy. St. Petersburg, Russia; ²State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Сравнительная оценка влияния на липидный спектр, показатели углеводного и пуринового обмена двух β-адреноблокаторов (β-АБ): карведилола и метопролола тартрата у больных артериальной гипертензией (АГ) и избыточной массой тела/ожирением (ИзМТ/Ож).

Материал и методы. В исследование включены 320 пациентов: 160 из них в качестве базисной терапии получали карведилол и 160 — метопролола тартрат. Общая продолжительность лечения составила 24 нед. При этом в качестве основного параметра эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) оценивалась динамика артериального давления (АД) по отношению к исходному уровню на каждом визите и в конце исследования. Показатели безопасности терапии включали профиль нежелательных побочных эффектов (ПЭ), динамику биохимических показателей: липидный спектр, глюкоза, креатинин (Кр), мочевиная кислота (МК), электролиты K⁺ и Na⁺.

Результаты. Уже на первых контрольных визитах было отмечено достоверное снижение систолического и диастолического АД (САД и ДАД) ($p < 0,0001$). Назначение карведилола и метопролола сопровождалось статистически значимым урежением частоты сердечных сокращений. В конце исследования было зарегистрировано снижение индекса массы тела (ИМТ), в целом на $0,39 \pm 0,07$ кг/м² ($p < 0,0001$). На фоне лечения карведилолом отмечена положительная динамика липидного спектра крови, уровня гликемии; имела место метаболическая нейтральность метопролола. Одним из новых и позитивных результатов было отсутствие нежелательного влияния на пуриновый обмен проводимой АГТ, в которой базисным препаратом был карведилол.

Заключение. Получен отчетливый антигипертензивный эффект исследуемых β-АБ разных генераций у больных АГ 1-2 с сопутствующей ИзМТ/Ож. Сравнительный анализ выявил отчетливые преимущества карведилола, β-АБ с дополнительными вазодилатирующими эффектами. Назначение карведилола предпочтительно в тех случаях, когда в схему терапии пациентов с АГ и метаболическими факторами риска (ФР) необходимо включать β-АБ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, избыточная масса тела/ожирение, метаболические показатели, карведилол.

Aim. To compare the effects of two beta-adrenoblockers (BAB) — a generic carvedilol and metoprolol tartrate — on lipid profile, carbohydrate and purine metabolism parameters in patients with arterial hypertension (AH) and overweight or obesity (OW/O).

Material and methods. The study included 320 patients, receiving carvedilol ($n=160$) or metoprolol tartrate ($n=160$) for 24 weeks. The effectiveness of antihypertensive therapy (AHT) was assessed by blood pressure (BP)

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: lasokolova@mail.ru

[¹Соколова Л.А. (*контактное лицо) — профессор кафедры госпитальной терапии, ²Марцевич С.Ю. — руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ²Кутишенко Н.П. — руководитель лаборатории клинических испытаний профилактических лекарственных препаратов].

dynamics at each visit and at the end of the study, comparing to baseline BP levels. Safety parameters included adverse event (AE) profile and biochemical parameter dynamics (lipid profile, glucose, creatinine (Cr), uric acid (UA), potassium (K⁺) and sodium (Na⁺)).

Results. As early as at the first visits, a significant reduction in baseline levels of systolic and diastolic BP (SBP, DBP) was observed ($p < 0,0001$). Both carvedilol and metoprolol therapy resulted in a significant reduction of heart rate (HR) and body mass index, BMI (by $0,39 \pm 0,07 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,0001$) at the end of the study). Carvedilol therapy was associated with improved lipid profile and glycemia parameters, while metoprolol was metabolically neutral. One of the new, positive findings was the absence of adverse effects of carvedilol-based AHT on purine metabolism.

Conclusion. In patients with Stage 1-2 AH and OW/O, a good antihypertensive effect was observed for both medications studied. The latter, due to its additional vasodilating effect, demonstrated beneficial effects on AH-associated metabolic parameters. Therefore, carvedilol should be a BAB of choice in patients with AH and metabolic risk factors.

Key words: Arterial hypertension, overweight / obesity, metabolic parameters, carvedilol.

АГ — важнейший модифицируемый ФР кардиоваскулярной патологии, в связи с чем целью ее лечения является снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Современный взгляд на АГ предполагает контроль не только повышенного АД, но и коррекцию ассоциированных с ней метаболических нарушений и, прежде всего, изменений липидного и углеводного обменов. Учитывая это, медикаментозная АГТ, по возможности, должна улучшать или, как минимум, не ухудшать показатели липидного спектра крови, уровни гликемии. В последнее время метаболические ПЭ антигипертензивных препаратов (АГП) привлекают к себе повышенное внимание.

Целенаправленные исследования показали, что большинство АГП, изменяя тканевую чувствительность к инсулину, влияют на уровень липидов и глюкозы крови. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, α -АБ улучшают чувствительность к инсулину, антагонисты Са-каналов метаболически нейтральны, диуретики же и β -АБ усугубляют инсулинорезистентность (ИР), характерную для больных АГ, особенно в сочетании с избыточной массой тела/ожирением (ИЗМТ/Ож) [1,2,6]. Механизмы неблагоприятного побочного метаболического действия β -АБ до конца не изучены. Предполагают, что этому способствует значительная прибавка в весе на фоне постоянной терапии этими препаратами [3], изменение метаболизма инсулина вследствие снижения ферментативной активности липопротеинлипазы, лецитин-холестеринацилтрансферазы [4] и, самое важное, — нарушение периферического кровообращения и повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [7]. Однако исследованиями последних лет установлено, что высокоселективные β -АБ и β -АБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами (целипролол, карведилол) не оказывают неблагоприятного действия на липидный и углеводный обмены [5]. При применении селек-

тивных β -АБ объяснением этому феномену служит их потенциальная возможность стимулировать β_2 -адренорецепторы, тем самым обеспечивая вазодилатацию и повышение тканевой чувствительности к инсулину. При использовании усовершенствованных форм β -АБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами этот эффект обеспечивается α -адреноблокадой. Результаты ряда исследований с применением неселективного β -АБ с α_1 -вазодилатирующим компонентом, карведилола, у больных АГ свидетельствуют об улучшении периферического кровообращения, снижении ОПСС и повышении на этом фоне тканевой чувствительности к инсулину [6-8]. В этой связи интерес представляет сравнение влияния неселективных β -АБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами и селективных β -АБ на метаболические показатели у больных АГ.

Одной из целей недавно завершившегося исследования КАМЕЛИЯ (Сравнение терапии, основанной на Карведилоле и Метопрололе у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением: многоцентровое, открытое, параллельное, ступенчатое, рандомизированное исследование, направленное на достижение целевого уровня артериального давления при длительной терапии) была сравнительная оценка влияния на липидный спектр, показатели углеводного и пуринового обменов двух β -АБ, — карведилола (Ведикардола — нового отечественного дженерического препарата фирмы ОАО «Синтез», Россия) и широко используемого в клинической практике метопролола тартрата у больных АГ с ИЗМТ/Ож [9,10].

Материал и методы

В исследование были включены 320 пациентов: 160 в качестве базисной терапии получали карведилол и 160 пациентов — метопролол. За 7-14 сут. до планируемой рандомизации пациентам отменялась АГТ. После рандомизации одна группа (гр.) пациентов получала терапию карведилолом 25 мг/сут., а другая гр. — метопролола тартрат 50 мг/сут. Была предусмотрена титрация (удвоение дозы) β -АБ, а также в дальнейшем при необходимости

Таблица 1

Эффективность терапии в различные периоды исследования: доля пациентов, достигших целевых цифр АД, %

Эффективность терапии		Гр	
		Карведилол	Метопролол
1 визит	АД <140/90 мм рт.ст.	29,4	29,8
	ДАД <90 мм рт.ст.	50,6	54,4
2 визит	АД <140/90 мм рт.ст.	53,8	54,4
	ДАД <90 мм рт.ст.	76,9	46,6
3 визит	АД <140/90 мм рт.ст.	80,4	75,6
	ДАД <90 мм рт.ст.	92,4	91,0
4 визит	АД <140/90 мм рт.ст.	88,5	89,0
	ДАД <90 мм рт.ст.	97,5	96,8
5 визит	АД <140/90 мм рт.ст.	98,1	92,3
	ДАД <90 мм рт.ст.	98,7	97,4
6 визит	АД <140/90 мм рт.ст.	96,2	95,5
	ДАД <90 мм рт.ст.	97,4	97,4

перевод пациентов на комбинированную терапию: последовательное назначение амлодипина (5-10 мг) (Амлорус, ОАО "Синтез", Россия) и гидрохлортиазида (Гхт) — 12,5-25 мг/сут. в обеих гр. для достижения целевого уровня АД. До назначения изучаемых препаратов и в конце исследования предусматривался контроль следующих биохимических показателей: липидного спектра, глюкозы сыворотки крови, Кр, МК, электролитов K^+ и Na^+ . Общая продолжительность лечения составила 24 нед.

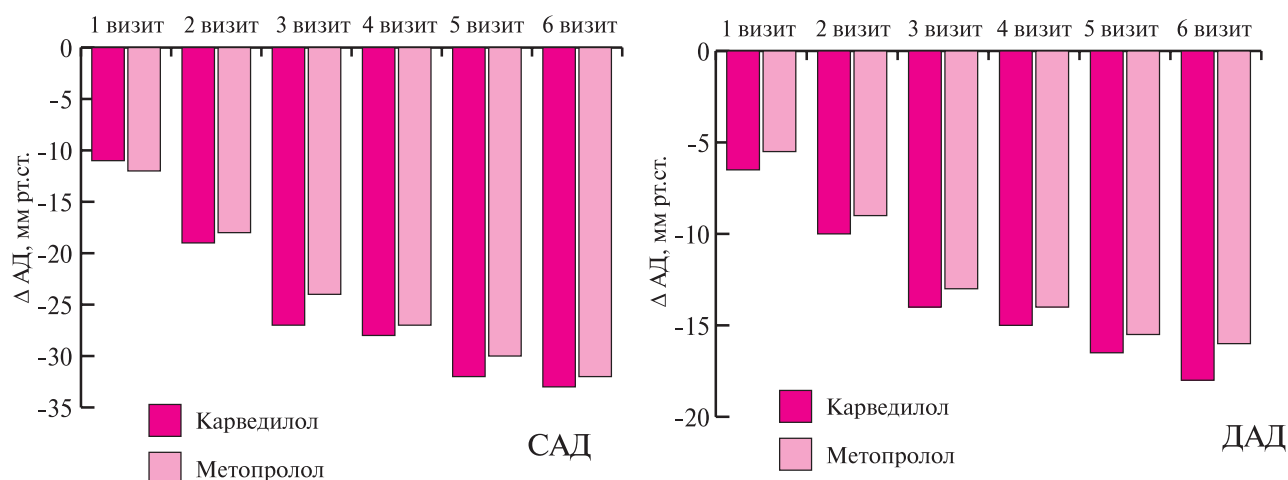
Оценивались следующие основные параметры эффективности терапии: изменение АД по отношению к исходному уровню на каждом визите и в конце исследования, а также количество пациентов, достигших "целевых" величин АД < 140/90 мм рт.ст., для больных сахарным диабетом (СД) < 130/80 мм рт.ст. Использовался дополнительный критерий эффективности — снижение ДАД < 90 мм рт.ст. Показатели безопасности терапии включали профиль нежелательных ПЭ в обеих гр., динамику биохимических показателей: липидный спектр, глюкоза, Кр, МК, электролиты K^+ и Na^+ .

Результаты оценивали с помощью системы статистического анализа и доставки информации SAS

(Statistical Analysis System). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т. д.), дисперсионный анализ, так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т. д.).

Результаты

Сформированные с помощью рандомизации гр. пациентов были полностью сопоставимы по основным клиническим показателям, а также по результатам лабораторных тестов. Гр. пациентов были сбалансированы по половому составу. В данное исследование включались, главным образом, пациенты среднего возраста (51-60 лет), их доля в исследовании составила ~ 39 %. Соотношение пациентов, получавших карведилол или метопролол, в каждой возрастной гр. было также одинаковым. Значимых отличий по показателю изучаемого метаболического ФР — Ож между гр. не было: в среднем ИМТ составил $31,22 \pm 0,20$ кг/м² ($31,21 \pm 0,29$ кг/м² в гр. карведилола и $31,22 \pm 0,27$ кг/м² в гр. метопролола). До включения в исследование 73 (22,9 %) пациента не получали



Примечание: на всех визитах $p < 0,0001$; Δ — изменение показателя.

Рис. 1 Снижение САД и ДАД в различные периоды исследования.

никакой терапии, 52 (16,3 %) принимали регулярную АГТ как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии. Остальные 195 (60,8 %) пациентов лечились нерегулярно или получали АГТ в неадекватных дозах.

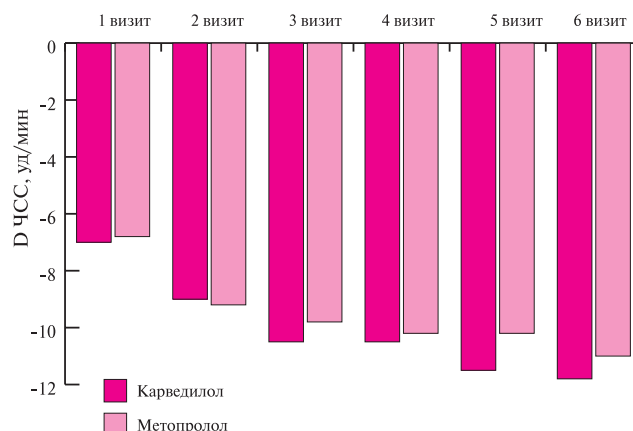
На рисунке 1 представлена динамика САД и ДАД в процессе исследования.

Уже на первых контрольных визитах было отмечено достоверное снижение САД и ДАД по отношению к исходным данным ($p < 0,0001$). Различия между изучаемыми препаратами по степени выраженности антигипертензивного эффекта не были выявлены ни на этапе плановых визитов, ни по завершении исследования ($p = 0,88$ для САД и $p = 0,61$ для ДАД) (таблица 1).

Назначение карведилола и метопролола сопровождалось статистически значимым урежением частоты сердечных сокращений (ЧСС) на всех этапах исследования, при этом различия между гр., не носили значимого характера (рисунок 2).

Следует особо отметить, что в конце исследования было зарегистрировано снижение ИМТ по отношению к исходным показателям. В целом ИМТ снизился на $0,39 \pm 0,07$ кг/м² ($p < 0,0001$), при этом в гр. карведилола отмечено снижение ИМТ на $0,52 \pm 0,10$ кг/м² ($p < 0,0001$), в гр. метопролола — на $0,26 \pm 0,10$ кг/м² ($p < 0,01$).

Динамика биохимических показателей еще раз подтвердила существующее представление о метаболической нейтральности карведилола. В исследовании препарат не только не оказывал негативного влияния на показатели углеводного и липидного обменов, но и привел к положительной динамике липидного спектра крови, уровня гликемии. Исходные показатели уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и общего ХС (ОХС) были $3,82 \pm 0,09$ ммоль/л и $5,80 \pm 0,09$ ммоль/л, после 24-недельной терапии — $3,65 \pm 0,08$ ммоль/л и $5,62 \pm 0,08$ ммоль/л, соответственно ($p > 0,05$), уровни глюкозы крови до и после терапии составили $5,12 \pm 0,07$ и $4,95 \pm 0,06$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,01$). Одним из новых и позитивных результатов



Примечание: на всех визитах $p < 0,0001$; Δ — изменение показателя.

Рис. 2 Снижение ЧСС в различные периоды исследования.

исследования было отсутствие ПЭ на состоянии пуринового обмена проводимой АГТ, в которой базисным препаратом был карведилол (таблица 2).

Обсуждение

Результаты исследования КАМЕЛИЯ подтвердили высокую эффективность и безопасность АГТ, основанной на β-АБ — селективном метопрололе и неселективном с дополнительными вазодилатационными свойствами карведилоле. Сравнительный анализ влияния этих препаратов на метаболические показатели, ассоциированные с АГ, прежде всего, липидный спектр и уровень гликемии крови, свидетельствовал об отсутствии негативных сдвигов изучаемых параметров.

Более того, на фоне терапии, основанной на карведилоле, отмечены статистически значимые положительные сдвиги углеводного обмена и отчетливая тенденция к улучшению показателей липидного спектра крови и пуринового обмена, — снижение уровней ЛНП, ОХС и МК.

Объяснение полученным положительным результатам лежит в первую очередь в профиле фармакологического действия препарата: периферическая вазодилатация, обусловленная α₁-адренергической блокадой, повышает чувствительность тканей к инсулину и, как

Таблица 2
Биохимические показатели на фоне базисной терапии карведилолом и метопрололом ($M \pm m$)

Показатель	Гр			
	Карведилол		Метопролол	
	Исходно	6 мес.	Исходно	6 мес.
ОХС, ммоль/л	$5,80 \pm 0,09$	$5,62 \pm 0,08$	$5,82 \pm 0,09$	$5,73 \pm 0,09$
ХС ЛНП, ммоль/л	$3,82 \pm 0,09$	$3,65 \pm 0,08$	$3,78 \pm 0,09$	$3,74 \pm 0,09$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,22 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,02$	$1,25 \pm 0,02$	$1,24 \pm 0,03$
ТГ, ммоль/л	$1,64 \pm 0,07$	$1,64 \pm 0,05$	$1,73 \pm 0,07$	$1,64 \pm 0,06$
Глюкоза, ммоль/л	$5,12 \pm 0,07$	$4,95 \pm 0,06^{**}$	$5,21 \pm 0,07$	$5,15 \pm 0,07$
МК, ммоль/л	$308,2 \pm 6,7$	$291,4 \pm 6,1^{***}$	$283,9 \pm 6,7$	$291,5 \pm 8,2$
Кр, ммоль/л	$83,1 \pm 1,3$	$81,76 \pm 1,11$	$82,7 \pm 1,3$	$83,5 \pm 1,83$
Калий, ммоль/л	$4,37 \pm 0,03$	$4,38 \pm 0,03$	$4,41 \pm 0,03$	$4,39 \pm 0,03$

Примечание: Хс-Холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

следствие, приводит к улучшению липидного профиля и показателей углеводного и пуринового обменов.

Известно, что АГ у большинства пациентов связана со снижением чувствительности тканей к инсулину, хотя уровни гликемии могут оставаться в норме. В экспериментальных исследованиях продемонстрирована тесная взаимосвязь между ИР и уровнем активности симпатической нервной системы: гиперсимпатикотония обуславливает повышение ОПСС, что ведет к развитию ИР и связанным с ней метаболическим нарушениям [11,12]. Эта гипотеза в клинической практике подтверждается тем, что лекарственные препараты, снижающие ОПСС, улучшающие периферический кровоток (α_1 -адреноблокаторы) повышают тканевую чувствительность к инсулину. Следует отметить, что α_1 -АБ сегодня не используются в качестве препаратов первого ряда в лечении АГ в связи с их известным ограничением — рефлекторной тахикардией, обусловленной β -адреностимуляцией. Карведилол, обладая помимо α_1 -адреноблокирующим свойством, неселективным β -адреноблокирующим действием, лишен этих нежелательных явлений. Таким образом, карведилол отличается наиболее широким спектром блокирующего симпатические влияния действия — β_1 -, β_2 -, α_1 -рецепторной блокадой. Уникальность фармакодинамических свойств карведилола состоит еще в том, что, являясь полноценным адренергическим ингибитором с β_1 -, β_2 -, α_1 -блокирующим эффектом, он обладает дополнительными антиокислительными, антипролиферативными и антиапоптотическими свойствами [13]. Эти свойства препарата обеспечивают восстановление нарушенной функции эндотелия, тем самым способствуя реализации эффекта вазодилатации, улучшения периферического кровотока, повышения тканевой чувствительности к инсулину. Многочисленные клинические исследования по изучению фармакологических эффектов карведилола подтверждают эти данные [14]. Клинико-экспериментальное исследование [6] выявило увеличение инсулинозависимого поглощения глюкозы на 14 % во время гиперинсулинемического клэмп-теста после 3-месячного лечения карведилолом. Этот факт демонстрирует способность препарата оказывать благоприятный эффект на обмен глюкозы и, следовательно, целесообразность применения его у больных с метаболическими нарушениями. Результаты исследования КАМЕЛИЯ подтверждают это положение: на фоне приема карведилола отмечены статистически значимое снижение уровня гликемии и четкая тенденция к уменьшению содержания ОХС и ХС ЛНП. Таким образом, вазодилатационные свойства карведилола и связанные с ними антиокислительные и антипролиферативные эффекты, улучшая периферическую гемодинамику, повышают тканевую чувствительность к инсулину и, как следствие, улучшают метаболические показатели, — прежде всего, липидного и углеводного обменов.

Теоретически описанные и подтвержденные клинической практикой эффекты карведилола при длительном его применении могут оказывать положительное влияние на риск развития ССО.

Следует отметить, что по завершении исследования КАМЕЛИЯ отмечено снижение МТ в обеих гр. пациентов, в большей степени в гр., карведилола. Это наблюдение требует специального анализа. Первое возможное объяснение связано с условиями проведения клинического испытания: пациенты, участвующие в нем, получали рекомендации от врачей о соблюдении правильного образа жизни, диеты, что привело в течение 6-месячной терапии к ожидаемым результатам. Однако, положительное влияние карведилола на ИзМТ параллельно с улучшением липидного профиля, снижением уровня гликозилированного гемоглобина отмечено и в других исследованиях [15]. Снижение ИМТ у исследуемых пациентов также могло повлиять на динамику метаболических показателей: уменьшение МТ при Ож снижает ОПСС, улучшает периферический кровоток, что тесно коррелирует с улучшением чувствительности тканей к инсулину.

Высокая эффективность и безопасность карведилола позволяют использовать его при лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. у пациентов с инфарктом миокарда и явлениями сердечной недостаточности. Популярность оригинального препарата карведилола послужила причиной появления на российском фармацевтическом рынке довольно большого количества дженериков этого препарата. Отечественный 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 [16,17].

Заключение

Результаты исследования КАМЕЛИЯ свидетельствуют об отчетливом антигипертензивном эффекте исследуемых β -АБ разных генераций: селективного метопролола тартрата и неселективного с β_1 -, β_2 - и α_1 -блокирующим эффектом карведилола у больных АГ 1-2 степени с сопутствующей ИзМТ/Ож. При этом сравнительный анализ влияния проводимой терапии на метаболические показатели, ассоциированные с АГ (изменения липидного профиля, показателей углеводного, пуринового обменов), выявил отчетливые преимущества карведилола — β -АБ с дополнительными вазодилатирующими эффектами. Таким образом, назначение карведилола предпочтительно в тех случаях, когда в схему терапии пациентов с АГ и метаболическими ФР необходимо включать β -АБ.

Литература

1. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensives on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14 (Suppl. 4): 39-47.
2. Lind L, Berne C, Pollare T, et al. Metabolic effect of isradipin as monotherapy or in combination with pindolol during long term antihypertensive treatment. *J Intern Med* 1994; 236: 37-42.
3. Rossner S, Taylor CI, Byington RP, et al. Long term propranolol treatment and changes in body weight after myocardial infarction. *Brit Med J* 1990; 300: 901-3.
4. Rabkin SW. Mechanisms of action of adrenergic receptor blockers on lipids during antihypertensive drug treatment. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 286-91.
5. Lithell H, Pollare T, Vessby B. Metabolic effect of antihypertensive treatment with pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients. *Blood Pressure* 1992; 92-101.
6. Jacob S, Rett K, Wiekmayr M, et al. Differential effect of chronic treatment with two betablocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol- metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14: 489-94.
7. Lind L, Lithell H. Decreased peripheral blood flow in the pathogenesis of the metabolic syndrome comprising hypertension, hyperlipidemia and hyperinsulinemia. *Am Heart J* 1993; 125: 1494-7.
8. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effect of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2227-36.
9. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. от имени рабочей группы исследования КАМЕЛИЯ. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. *РФК* 2008; 5: 34-8.
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., 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: 23-7.
11. Julius S, Jamerson K. Sympathetics, insulin resists and coronary risk in hypertension: the "chicken-and-egg" question. *J Hypertens* 1994; 12: 495-502.
12. Lembo J, Vecchione C, Laccarino G, et al. The crosstalk between insulin and the sympathetic nervous system: possible implications in the pathogenesis of essential hypertension. *Blood Pressure* 1996; 51(Suppl.1): 38-42.
13. Lysko PG, Webb SL, Gu IL, et al. A comparison of carvedilol and metoprolol antioxidant activities in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36(2): 277-81.
14. Stienen U, Meyer-Sabellek W. Hemodynamic and metabolic effects of carvedilol: a meta-analysis approach. *Clin Invest* 1992; 70(Suppl.1): S65-72.
15. Shultz GE, Sabin GV, Janitzki J, et al. Treatment of essential hypertension with carvedilol. *Perfusion* 2003; 16: 424-9.
16. Красных Л.М., Савченко А.Ю., Раменская Г.В., Кулес В.Т. Определение относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов карведилола — Ведикардола и Дилатренда. *Трудный пациент* 2006; 10: 15-7.
17. Бамбышева Е.И., Толпыгина С.Н., Гуранда Д.Ф., Колтунов И.Е. Клиническая и фармакокинетическая эквивалентность оригинального и дженерического препарата карведилола у больных артериальной гипертензией 1-2 степени. *РФК* 2008; 3: 39-44.

Поступила 10/09-2010