

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА КАРВЕДИЛОЛЕ И БИСОПРОЛОЛЕ, НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ЭРЕКТИЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА ИЛИ ОЖИРЕНИЕМ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО, ОТКРЫТОГО, ПАРАЛЛЕЛЬНОГО, СТУПЕНЧАТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КАБРИОЛЕТ

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина

(от имени рабочей группы по проведению исследования КАБРИОЛЕТ)*

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздравсоцразвития России, Москва

Контакты: Светлана Николаевна Толпыгина STolpygina@gnicpm.ru

Цель исследования — сравнить гипотензивную эффективность, влияние на уровень глюкозы крови, мочевой кислоты, индекс инсулинорезистентности, показатели липидного спектра и влияние на эректильную функцию (ЭФ) длительной терапии, основанной на карведилоле и бисопрололе, у больных артериальной гипертензией (АГ) I–II степени с избыточной массой тела/ожирением.

Материалы и методы. Тип исследования: клиническое, многоцентровое, рандомизированное, открытое, сравнительное, ступенчатое в 2 параллельных группах. В исследование включено 105 больных (53 в группе карведилола и 52 в группе бисопролола). Полностью завершили 24-недельный курс лечения 98 больных (48 в группе карведилола и 50 в группе бисопролола). Продолжительность исследования для каждого пациента составила в среднем 23 нед. Учитывались демографические и клинико-анамнестические данные, во время всех визитов проводилось физикальное обследование, ЭКГ-контроль. Исходно, через 12 и 24 нед терапии — контроль биохимического анализа крови, заполнение опросника МИЭФ (международного индекса ЭФ). После рандомизации пациенты начинали прием 12,5 мг карведилола 2 раза или 5 мг бисопролола 1 раз в день. Протоколом предусматривалась титрация дозы β-адреноблокаторов (БАБ), а также последовательное добавление амлодипина и/или индапамида до достижения целевого уровня артериального давления (АД).

Результаты. Исходно обе группы пациентов были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам и изучаемым показателям. Возраст больных колебался от 20 до 78 лет. Анализ динамики АД на фоне лечения показал отсутствие достоверных различий в гипотензивном эффекте терапии (1-я группа ΔАД В0-6 = -29,5 ± 11,3/17,8 ± 8,4 и 2-я группа ΔАД В0-6 = -30,4 ± 12,8/18,7 ± 8,0 мм рт. ст.; $p < 0,001$ для обеих групп) и потребности в назначении дополнительных препаратов. Все пациенты, полностью завершившие участие в исследовании, достигли целевого уровня АД. В обеих группах за 6 мес терапии отмечено статистически достоверное снижение массы тела (-1,76 ± 3,3 кг — 1-я группа и -1,66 ± 2,5 кг — 2-я группа; $p < 0,001$ для обеих групп), индекса массы тела (-0,57 ± 1,1 — 1-я группа, $p = 0,001$ и -0,53 ± 0,8 кг/м² — 2-я группа, $p < 0,001$), объема талии (-1,8 ± 3,2 — 1-я группа, $p < 0,01$ и -1,4 ± 2,8 кг/м² — 2-я группа, $p < 0,05$) и бедер (межгрупповые различия недостоверны). В группе карведилола наблюдалось достоверное снижение уровня глюкозы (-0,45 ± 1,2 ммоль/л; $p = 0,01$), мочевой кислоты (-0,05 ± 0,01 ммоль/л; $p < 0,001$) и фракций холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (-0,28 ± 0,9 ммоль/л; $p < 0,05$), а также тенденция к снижению индекса НОМА. В группе бисопролола отмечался рост уровня креатинина крови (6,35 ± 22,4 ммоль/л; $p = 0,05$) и не было динамики метаболических показателей. Скорость клубочковой фильтрации в группе карведилола достоверно не изменилась, а в группе бисопролола достоверно снизилась с 12 до 24 нед терапии (-3,8 ± 15,2 мл/мин/1,73 м², $p_{Б5-6} = 0,01$). Анализ ЭФ выявил улучшение ее показателей в группе карведилола как по сравнению с исходным уровнем, так и с уровнем 12 нед терапии (Δ2,4 ± 5,0, $p = 0,002$ — для общей и Δ0,67 ± 2,3, $p < 0,05$ — для ЭФ I–5, 15). В группе же бисопролола наблюдалось ухудшение ЭФ с 12-й по 24-ю неделю терапии (-1,8 ± 7,9, $p < 0,1$ — для общей и -0,73 ± 2,7, $p < 0,05$ — для ЭФ I–5, 15). По частоте и тяжести нежелательных явлений (НЯ) группы не различались.

Заключение. При равной гипотензивной эффективности карведилол в отличие от бисопролола не только оказывает благоприятное метаболическое действие, но и способен при длительном приеме улучшить состояние ЭФ у пациентов, страдающих АГ и абдоминальным ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, избыточная масса тела, ожирение, метаболические эффекты, эректильная функция, β-блокаторы, карведилол, бисопролол

* Исследование организовано и проведено АНО «Национальное общество доказательной фармакотерапии».

Главные исследователи в центрах, координаторы и участники исследования: А.С. Галявич, Э.Г. Волкова, М.В. Малишевский, Г.В. Матюшин, Л.А. Соколова, В.В. Скибицкий, З.М. Галеева, А.А. Васина, И.В. Вашурин, В.П. Воронина, Н.А. Дмитриева, А.В. Захарова, В.Н. Комелов, Е.А. Кудряшов, А.П. Кусаев, С.Ю. Левашов, О.В. Лерман, Ю.В. Лукина, М.Р. Маркарян, Д.В. Сиротенко, Д.В. Юрин, Е.Н. Хосева.

COMPARISON OF THE LONG-TERM THERAPY, BASED ON CARVEDILOL AND BISOPROLOL, EFFECT ON METABOLIC PARAMETERS AND ERECTILE FUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OVERWEIGHT OR OBESITY: RANDOMIZED, OPEN, PARALLEL, STEPWISE STUDY CABRIOLET

S. Y. Martsevich, S. N. Tolpygina (on behalf of the working group of the CABRIOLET trial)*

State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow

Aim — to compare the antihypertensive efficacy, effect on blood glucose, uric acid, index of insulin resistance levels, lipid profile and effect on erectile function of long-term therapy, based on carvedilol and bisoprolol in patients with AH 1–2 deg. and overweight/obesity.

Materials and methods. Type of research: clinical, multicenter, randomized, open, comparative, stepped, in two parallel groups. The study included 105 patients (53 in Carvedilol gr. and 52 in Bisoprolol gr.). 98 patients completed the 24-week course of treatment of (48 in Carvedilol gr. and 50 in Bisoprolol gr.). Average duration of the study for each patient was 23 weeks. We took into account demographic, clinical and anamnestic data, physical examination on all visits. ECG, biochemical analysis, questionnaire IIEF (International Index of Erectile Function) was performed initially and at 12 and 24 weeks of therapy. After randomization, patients began to receive 12.5 mg of carvedilol twice or 5 mg bisoprolol once daily. BAB dose titration was allowed, as well as sequential addition of amlodipine and/or indapamide to achieve target BP levels.

Results. Both groups of patients were comparable in terms of basic clinical and demographic characteristics of the studied parameters at baseline. Age of patients ranged from 20 to 78 years. Analysis of the blood pressure dynamics during treatment showed no significant differences in the hypotensive effect of treatment (gr. 1 $\Delta AP V0-6 = -29.5 \pm 11.3/17.8 \pm 8.4$ and gr. 2 $\Delta AP V0-6 = -30.4 \pm 12.8/18.7 \pm 8$ mm Hg; $p < 0.001$ for both groups) and the need for the appointment of additional drugs. All patients who completed study reached target blood pressure. In both groups for 6 months of therapy, a statistically significant decrease in weight (-1.76 ± 3.3 — gr. 1 and -1.66 ± 2.5 kg — gr. 2; $p < 0.001$ for both groups) and BMI (-0.57 ± 1.1 — gr. 1, $p = 0.001$ and -0.53 ± 0.8 kg/m² — gr. 2, $p < 0.001$), WC (-1.8 ± 3.2 — gr. 1, $p < 0.01$ and -1.4 ± 2.8 kg/m² — gr. 2, $p < 0.05$) and thighs (differences between-groups were not significant). In carvedilol g. there was a significant decrease in glucose level (-0.45 ± 1.2 mmol/l; $p = 0.01$), uric acid (-0.05 ± 0.01 mmol/l; $p < 0.001$) and LDL (-0.28 ± 0.9 mmol/l; $p < 0.05$), as well as the downward trend in HOMA index. In bisoprolol group there was an increase of blood creatinine level (6.35 ± 22.4 mg/dL; $p = 0.05$) and there was no dynamic metabolic parameters. GFR in carvedilol gr. didn't not significantly changed, and in bisoprolol gr. significantly decreased from 12 to 24 weeks of therapy (-3.8 ± 15.2 ml/min/1.73 m²; $p_{15-6} = 0.01$). Analysis of EF showed improvement in EF in carvedilol gr. as compared with baseline and with a level of 12 weeks of therapy ($\Delta 2.4 \pm 5.0$; $p = 0.002$ for general and $\Delta 0.67 \pm 2.3$; $p < 0.05$ for EF 1–5.15). The group also observed the deterioration of the erectile function in bisoprolol gr. by the period from 12 to 24 weeks of therapy (-1.8 ± 7.9 ; $p < 0.1$ for total and -0.73 ± 2.7 ; $p < 0.05$ for EF 1–5.15). There were no differences in frequency and severity of adverse events between groups.

Conclusions. Though antihypertensive efficacy was equal, carvedilol, in contrast to bisoprolol, had not only beneficial metabolic effects, but in case of chronic administration was able to improve erectile function in patients with hypertension and abdominal obesity.

Key words: hypertension, overweight, obesity, metabolic effects, erectile function, beta-blockers, carvedilol, bisoprolol

Введение

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Цель антигипертензивной терапии — снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых событий. Лечение АГ β -адреноблокаторами (БАБ) снижает сердечно-сосудистую смертность, однако в меньшей степени, чем следовало бы ожидать [1]. Это, вероятно, связано с их влиянием на такие факторы сердечно-сосудистого риска, как дислипидемия, избыточная масса тела, гипергликемия. Известно, что лечение БАБ приводит к повышению уровня атерогенных липидов. В основном это касается применения неселективных БАБ, но и β_1 -блокаторы не лишены этого отрицательного действия. В Европейских рекомендациях 2007 г. по лечению АГ не рекомендова-

но использовать БАБ в качестве препаратов 1-й линии у больных с риском развития сахарного диабета (СД), т. е. у больных АГ и «множественными метаболическими ФР, включая метаболический синдром и его главные компоненты, такие как абдоминальное ожирение, высокий нормальный или повышенный уровень глюкозы, нарушенную толерантность к глюкозе...», и не приветствуется их сочетание с тиазидными диуретиками у этой категории больных, так как «тиазиды, часто назначаемые вместе с БАБ в исследованиях, вызывали относительное увеличение числа новых случаев СД». Это может не иметь отношения к БАБ с вазодилатирующими свойствами, таким как карведилол и небиволол [1]. В настоящее время исследований, посвященных изучению метаболических эффектов небиволола, нет, однако исследования

*The trial is organized and conducted by Russian National Society of Rational Pharmacotherapy.

Principal investigators, coordinators and participants in the study: A.S. Galyavich, E.G. Volkova, M.V. Malishevskiy, G.V. Matyushin, L.A. Sokolova, V.V. Skibitsky, Z.M. Galeeva, A.A. Vasin, I.V. Vashurina, V.P. Voronina, N.A. Dmitrieva, A.V. Zakharov, V.N. Komelov, E.A. Kudryashov, A.P. Kuskaev, S.Y. Levashov, O.V. Lerman, Y.N. Lukina, M.R. Markarian, D.V. Sirotenko, D.V. Jurin, E.N. Hoseva.

β -блокатора с альфа-блокирующими свойствами карведилола показали увеличение инсулинозависимого поглощения глюкозы и его благотворное влияние на липидный обмен [2–4], что было подтверждено в российских исследованиях АККОРД [5] и КАМЕЛИЯ [6]. В одном исследовании было показано уменьшение частоты новых случаев СД на фоне лечения пациентов с сердечной недостаточностью (СН) карведилолом [7]. Вероятно, эти эффекты могут быть обусловлены влиянием на периферическое сосудистое сопротивление посредством блокады α_1 -рецепторов [8, 9]. Кроме того, карведилол обладает антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, показанными *in vitro* и *in vivo* [10, 11].

Одним из ограничений применения БАБ у мужчин является их отрицательное влияние на эректильную функцию (ЭФ) [12]. У большинства мужчин главной причиной расстройства эрекции является сосудистая патология [13]. Почти во всех эпидемиологических исследованиях, посвященных эректильной дисфункции (ЭД), выявлена связь ее возникновения с традиционными ФР: АГ, атеросклерозом, СД, курением. Частота развития ЭД среди больных АГ составляет от 46 до 68% [14, 15]. Особенно часто возникновение ЭД связывают с приемом тиазидных диуретиков и БАБ [16–18]. ЭД, связанная с АГ или с ее лечением, может снижать качество жизни больных и отрицательно влиять на их приверженность терапии [19–20].

Таким образом, для лечения АГ целесообразно выбирать терапию не только высокоэффективную в плане снижения артериального давления (АД), но и не влияющую отрицательно на метаболические параметры и качество жизни. В связи с этим представляет практический интерес сравнение терапии, основанной на карведилоле (α , β -блокатор) и бисопрололе (кардиоселективный β -блокатор) у мужчин с АГ и компонентами метаболического синдрома.

Цель исследования – сравнить гипотензивную эффективность, метаболические эффекты и влияние на ЭФ длительной терапии, основанной на карведилоле и бисопрололе, у пациентов с АГ I–II степени и избыточной массой тела/ожирением.

Материалы и методы

Тип клинического исследования: многоцентровое, рандомизированное, открытое, сравнительное, ступенчатое в 2 параллельных группах. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом. В исследование включено 105 больных в 7 исследовательских центрах, которые были рандомизированы методом случайных чисел в группы карведилола (1-я группа, $n = 53$) и бисопролола (2-я группа, $n = 52$). Полностью завершили 24-недельный курс лечения 98 больных (48 в группе карведилола и 50 в группе бисопролола).

Критериями включения в исследование были:

- наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- мужчины старше 18 лет с эссенциальной АГ;
- уровень АД 140–179/90–109 мм рт. ст.;
- индекс массы тела (ИМТ) 25–40 кг/м²;
- возможность отмены предшествующей гипотензивной терапии не менее чем за 2 недели до включения в исследование.

Критерии невключения в исследование: тяжелая АГ (АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.); вторичные формы АГ; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия (< 6 мес до включения в исследование); < 1 мес с момента последней госпитализации пациента; тяжелое течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, легочная гипертензия; ИМТ > 40 кг/м²; СД 1-го типа и СД 2-го типа в стадии декомпенсации; выраженная брадикардия (ЧСС < 50 уд/мин) и нарушения проводимости; тяжелые нарушения ритма; хроническая сердечная недостаточность (II–IV ФКНУНА); прием лекарственных средств, способных повлиять на результаты исследования; известная повышенная чувствительность к используемым препаратам; противопоказания к назначению исследуемых препаратов; выраженные нарушения периферического кровообращения; известные поражения печени, почек; наличие серьезных сопутствующих заболеваний; злоупотребление алкоголем, наркотическими или лекарственными препаратами.

Учитываемые параметры и схема наблюдения.

Для всех пациентов, включенных в исследование, учитывались следующие показатели: возраст, пол, масса тела, рост, наличие ФР развития ССЗ, длительность АГ, предшествующая терапия, сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия. Проводилось физикальное обследование, измерение массы тела и роста, объема талии (ОТ) и бедер (ОБ); измерение АД в положении сидя после 5 мин отдыха 3-кратно с интервалом в 1–2 мин с расчетом среднего АД; измерение ЧСС за 1 мин. Проводилась регистрация ЭКГ в 12 отведениях на визитах В0, В1, В5, В6 и каждом визите перед и после изменения дозы БАБ. Критерием избыточной массы тела считали ИМТ > 25 < 30 кг/м², ожирения $\geq 30 < 40$ кг/м². На первом, перед и после добавления индапамида, 3- и 6-месячном визитах контролировались уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) по формуле Friedwald, креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, калия. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), иммунореактивный инсулин и индекс инсулинорезистентности (НОМА) определяли на визитах В0, В5. Индекс инсулинорезистентности рассчитывался по формуле НОМА (D. Matthews): инсулин (мкЕД/мл) \times глюкоза сыворотки (ммоль/л)/22,5. Значения НОМА < 2,77 принимали за норму. СКФ рассчитывалась по формуле MDRD: СКФ = $186,3 \times$ креатинин сыворотки^{-1.154} \times возраст^{-0.203}, мл/мин/1,73 м².

Поправки $\times 1,212$ (для афроамериканцев) и $\times 0,742$ (для женщин) не использовались, так как они отсутствовали в данном исследовании.

Для оценки влияния терапии на ЭФ использовался Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) в виде опросника, состоящего из 15 вопросов. После завершения исследования подсчитывали общий балл (минимум 5, максимум 75) и сумма баллов в вопросах 1–5 и 15, характеризующих собственно ЭФ (минимум 1, максимум 30), на визитах В0, В5, В6.

Параметры эффективности: достижение «целевого АД» $< 140/90$ мм рт. ст. (при наличии СД ниже $130/80$ мм рт. ст.), динамика метаболических параметров и состояния ЭФ.

Параметры безопасности: частота, вид и тяжесть зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ), новых заболеваний, наблюдавшихся во время исследования. Оценивались уровень АД (для выявления гипотонии или высокой АГ), ЧСС (брадикардия, нарушения проводимости), результаты лабораторных исследований (клинически значимые отклонения).

Статистический анализ. Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и информации Statistica 6. Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т. д.), так и известные критерии значимости (Спирмана, Фишера, Манна–Уитни и т. д.) методом непараметрической статистики. Данные представлены в виде $M \pm Std$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Исследуемые препараты: карведилол (АКРИДИЛОЛ®, производитель ОАО «АКРИХИН», Россия), бисопролол (КОНКОР®, NYCOMED, MerckKGaA, Германия). В качестве дополнительных гипотензивных препаратов в комбинации с карведилолом и бисопрололом использовались амлодипин (АМЛОРУС®, ОАО «СИНТЕЗ», Россия) и индапамид (АКРИПАМИД®, ОАО «АКРИХИН», Россия).

Режим дозирования и схема титрования доз препаратов. По условиям протокола была предусмотрена титрация доз карведилола и бисопролола, а также последовательный переход к комбинированной терапии (амлодипин и индапамид) в обеих группах для достижения целевого уровня АД. После рандомизации в группы карведилола и бисопролола пациенты начинали лечение с приема 12,5 мг карведилола 2 раза в день или 5 мг бисопролола 1 раз в день (в одни и те же часы) соответственно. При достижении целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт. ст. при отсутствии СД и $< 130/80$ мм рт. ст. при его наличии) через 2 нед терапии больной продолжал прием препарата в прежней дозе. При недостижении целевого уровня АД и отсутствии противопоказаний (брадикардия с ЧСС ≤ 55 в минуту) через 2 нед доза БАБ увеличивалась в 2 раза: для карведилола до 25 мг $\times 2$ раза и для бисопролола 10 мг 1 раз в сутки соответственно. Если на фоне терапии карведилолом и бисопрололом целевые значения АД не были

достигнуты, но увеличить дозу карведилола и бисопролола было невозможно, то дополнительно к терапии добавлялся амлодипин в дозе 5 мг/сут с последующим увеличением дозы до 10 мг через 4 нед от начала терапии (визит В2) или индапамид в дозе 1,5 мг при непереносимости амлодипина.

Схема исследования представлена на рис. 1.

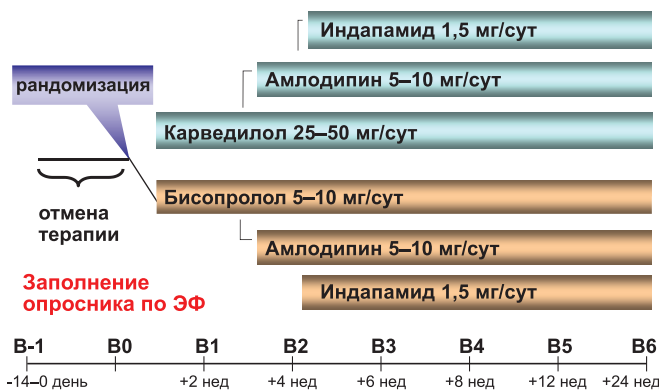


Рис. 1. Схема исследования КАБРИОЛЕТ

Результаты

В исследование было включено 105 больных, полный курс лечения завершили 98 больных. Причиной выбывания 7 пациентов послужили: 1) отказ от дальнейшего участия – 5 больных, из них 3 на визите В5 (2 из группы карведилола, 1 из группы бисопролола), по 1 на визитах В2 и В6 (оба из группы карведилола) и 2) отклонения от протокола – 2 пациента исключены на визитах В3 и В5 (по 1 из групп карведилола и бисопролола). Ни один пациент не был исключен из исследования из-за развития НЯ. Продолжительность исследования для каждого пациента составила от 4 до 24 нед, в среднем – 23 нед.

Возраст пациентов, включенных в исследование, колебался от 20 до 78 лет. Основные клинико-демографические характеристики больных представлены в табл. 1. Согласно критериям включения все пациенты имели ИМТ > 25 кг/м², ожирение по критерию ИМТ > 30 было у 65 пациентов (32 в 1-й группе и 33 во 2-й), у всех пациентов соотношение ОТ/ОБ превышало 1, что свидетельствовало о наличии абдоминального ожирения.

Данные по получаемому на момент включения в исследование лечению представлены в табл. 2.

Таким образом, до включения в исследование менее половины пациентов получали гипотензивную терапию. Наиболее используемыми препаратами оказались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – их принимали 30% больных, БАБ – 22%, антагонисты кальция – 11%, диуретики – 8,5%, комбинированную терапию получали 26%.

ФР развития ССЗ представлены в табл. 3.

Представленные в табл. 1–3 данные демонстрируют однородность сформированных случайным образом групп пациентов: карведилола (1-я группа) и бисопро-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

Параметр	Все пациенты (n = 105)	1-я группа (n = 53) (карведилол)	2-я группа (n = 52) (бисопролол)	p между 1-й и 2-й группами
Возраст	46,1 ± 13,0	46,6 ± 13,3	45,6 ± 12,8	нд
Масса тела, кг	96,0 ± 12,2	96,6 ± 13,2	95,3 ± 11,2	нд
ОТ, см	104,0 ± 9,9	105,1 ± 9,7	103,0 ± 10,0	нд
ОБ, см	102,8 ± 10,6	102,9 ± 9,8	102,8 ± 11,5	нд
ОТ/ОБ	1,01 ± 0,08	1,02 ± 0,08	1,0 ± 0,08	нд
ИМТ, кг/м ²	31,2 ± 3,4	31,5 ± 3,7	31,0 ± 3,1	нд
сАД Т-1, мм рт. ст.	153,7 ± 11,1	154,8 ± 11,4	152,5 ± 10,8	нд
дАД Т-1, мм рт. ст.	94,6 ± 7,1	94,6 ± 8,0	94,7 ± 6,0	нд
Пульс Т-1, уд/мин	77,2 ± 7,6	77,6 ± 7,2	76,8 ± 8,1	нд
ЭФ общ.	57,6 ± 12,3	56,5 ± 12,8	58,6 ± 11,8	нд
ЭФ 1–5,15	24,0 ± 5,2	23,6 ± 5,0	24,4 ± 5,3	нд
Стаж АГ, годы	5,2 ± 5,4	4,7 ± 5,5	5,7 ± 5,4	тенд
Степень АГ (I/II)	71/34	34/19	37/15	нд
Ишемическая болезнь сердца	6	4	2	нд
Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе	1	1	0	нд
СД	5	2	3	нд
Хроническая почечная недостаточность	1	0	1	нд

Таблица 2. Терапия на момент включения в исследование

Параметр	Все пациенты	1-я группа	2-я группа	p между 1-й и 2-й группами
Лечение АГ				
Не получали лечения АГ	48	29	19	нд
Нерегулярное/в неадекватных дозах / регулярное	47/3/7	19/2/3	28/1/4	нд
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента /антагонисты рецепторов ангиотензина	32/4	13/2	19/2	нд
Диуретики	9	5	4	нд
БАБ	23	10	13	нд
Антагонисты кальция	12	5	7	нд
Центральные	2	2	0	нд
Комбинация препаратов	27	14	13	нд
Сопутствующая терапия				
Статины	13	7	6	нд
Дезагреганты	13	7	6	нд
Гипогликемические	3	1	2	нд
Другие	6	2	4	нд

Таблица 3. ФР развития ССЗ

ФР	Число больных с ФР, 1-я группа (n = 53)	Число больных с ФР, 2-я группа (n = 52)
Основные		
Возраст старше 55 лет для мужчин	14	14
Курение в настоящее время	22	28
Экс-курильщик	7	3
Длительность курения	16,8 ± 10,5	17,1 ± 10,9
Количество выкуриваемых сигарет	16,6 ± 5,1	15,1 ± 5,9
Гиперлипидемия (общий ХС > 5 ммоль/л)	18	19
СД	2	3
Семейный анамнез ранних ССЗ (до 55 лет)	24	22
Дополнительные		
Низкий ХС ЛПВП	10	9
Повышенный ХС ЛПНП	17	17
Нарушенная толерантность к глюкозе	3	2
Гиподинамия	40	38
Ожирение	41	43
Социально-экономические факторы	26	19
Поражение «органов-мишеней»		
Гипертрофия левого желудочка	20	18
Протеинурия	0	0
Повышение уровня креатинина	0	1
Ультразвуковые или рентгенопризнаки атеросклеротических бляшек в магистральных артериях головы	7	7
Добавочный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц с АГ		
Низкий	4	3
Средний	25	25
Высокий	17	17
Очень высокий	7	7

лола (2-я группа). Достоверных отличий по основным показателям между группами выявлено не было, что свидетельствует об успешности рандомизации. К ограничениям исследования относятся отсутствие ослепления, относительно небольшое число больных и сроки наблюдения.

Анализ эффективности гипотензивной терапии. Как видно из рис. 2, в обеих группах на протяжении 24 нед терапии наблюдалось достоверное снижение АД, межгрупповые различия недостоверны.

Достоверных различий ни в гипотензивном эффекте терапии (рис. 2), ни в потребности в назначении дополнительных препаратов (амлодипин и индапамид), частоте использования комбинированной терапии (рис. 3) в обеих группах не выявлено. Все пациенты, полностью завершившие участие в исследовании, достигли целевого уровня АД.

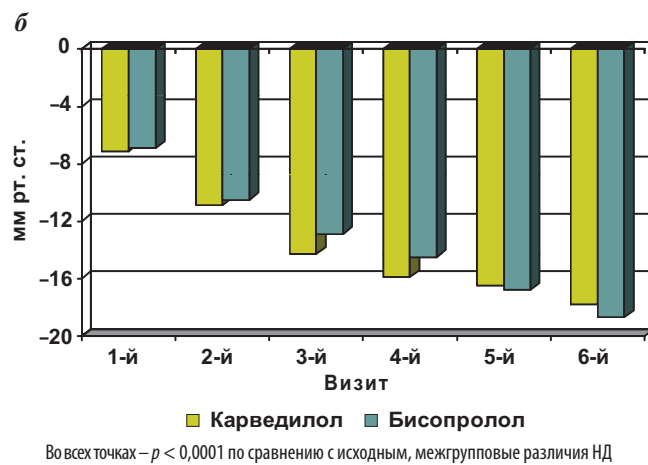
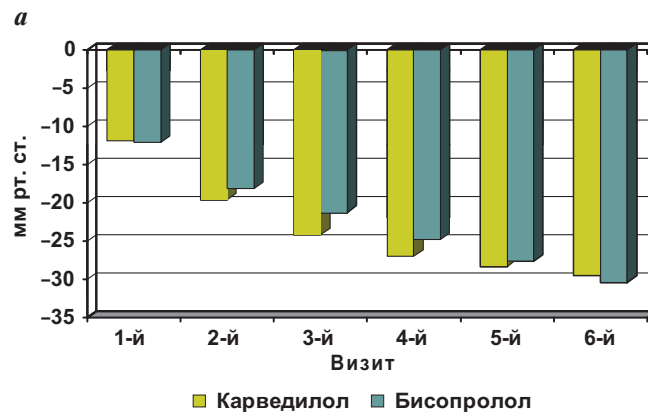


Рис. 2. Динамика показателей: а – сАД, б – дАД

Анализ безопасности терапии. В обеих группах наблюдалось статистически достоверное дозозависимое пульсурежающее действие препаратов (рис. 4), не было выявлено достоверных межгрупповых различий в динамике ЧСС (рис. 4), а также в длительности интервала PQ.

Поскольку ряд параметров оценивался только на визитах В0, В5 и В6, данные по их динамике представлены отдельно, так как учитывались показатели только тех пациентов, которые полностью завершили исследование (98 из 105 включенных). Данные представлены в табл. 4. Как видно из табл. 4, в обеих группах за 6 мес терапии отмечено статистически достоверное снижение массы и ИМТ, ОТ и ОБ. Межгрупповые различия были недостоверны.

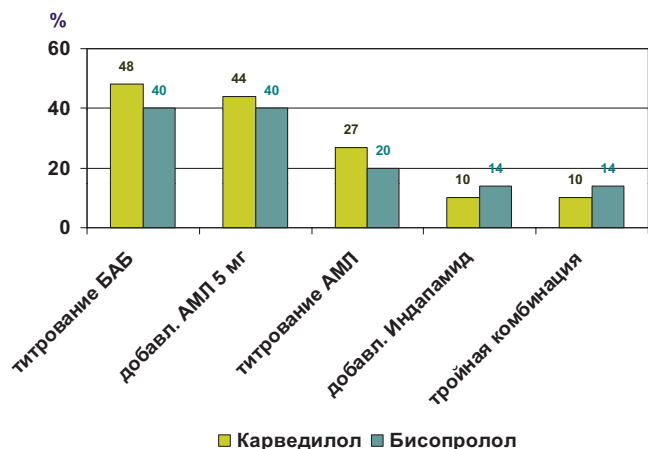
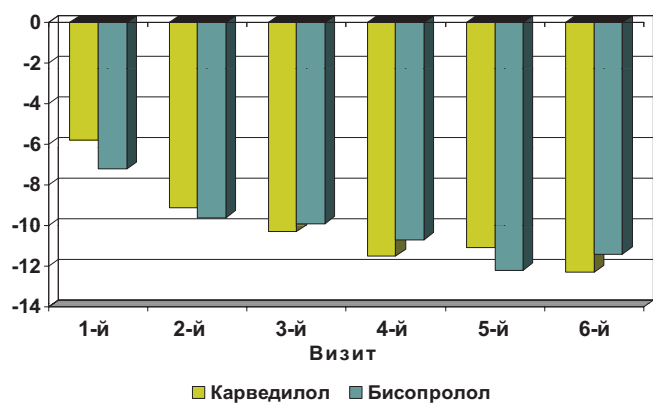


Рис. 3. Титрование доз препаратов в период исследования



Во всех точках – $p < 0,0001$ по сравнению с исходным, межгрупповые различия НД

Рис. 4. Динамика ЧСС в течение 24 нед терапии

Анализ метаболических эффектов терапии. Несмотря на сопоставимое снижение массы тела, динамика лабораторных показателей в 2 группах различалась. Так, в группе карведилола наблюдалось достоверное снижение уровня глюкозы, мочевой кислоты и ХС ЛПНП, а также тенденция к снижению инсулинорезистентности (индекс НОМА), что свидетельствует о благоприятных метаболических эффектах терапии. В группе бисопролола отмечался достоверный рост уровня креатинина крови и не было выявлено динамики метаболических показателей. СКФ в период исследования в группе карведилола не изменилась, а в группе бисопролола наблюдалось ее достоверное снижение в период с 12-й до 24-й недели терапии ($p_{В5-6} = 0,01$) (рис. 5).

Анализ влияния терапии на ЭФ. На фоне терапии в 1-й и 2-й группах наблюдалась противоположно направленная динамика: улучшение показателей ЭФ в группе карведилола как по сравнению с исходным уровнем, так и спустя 12 нед терапии ($\Delta 2,4 \pm 5,0$; $p = 0,002$ для общей и $\Delta 0,67 \pm 2,3$; $p < 0,05$ для ЭФ 1–5,15). В группе же бисопролола наблюдалось ухудшение ЭФ с 12-й по 24-ю неделю терапии ($-1,8 \pm 7,9$; $p < 0,1$ для общей и $-0,73 \pm 2,7$; $p < 0,05$ для ЭФ 1–5,15). В итоге в группе бисопролола динамика состояния ЭФ по сравнению с исходным уровнем была недостоверна. Межгрупповые различия были статистически значимыми для динамики обоих показателей как между визитами В5–В6, так и В0–В6 ($p < 0,05$). Таким образом, в группе карведилола 24-недельная терапия сопровождалась достоверным улучшением состояния ЭФ, в отличие от группы бисопролола (табл. 5).

Таблица 4. Динамика основных клинических и инструментальных показателей через 12 и 24 нед терапии

Параметр	В0	В5	В6	$P_{В0-6}$
1-я группа (n = 48)				
Масса тела, кг	97,7 ± 13,1	96,4 ± 12,7***	95,9 ± 12,0 тенд	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	31,7 ± 3,7	31,3 ± 3,7**	31,2 ± 3,5	0,001
ОТ, см	105,7 ± 9,8	103,8 ± 9,4***	103,9 ± 9,2	< 0,001
ОБ, см	102,9 ± 9,8	–	102,3 ± 9,9	< 0,05
ОТ/ОБ	1,022 ± 0,08	–	1,019 ± 0,07	нд
ЧСС ЭКГ, уд/мин	77,0 ± 10,0	65,5 ± 7,1**	65,4 ± 6,1***	< 0,001
PQ, м/с	142,8 ± 31,4	147,5 ± 36,1*	144,8 ± 36,2	нд
2-я группа (n = 50)				
Масса тела, кг	95,3 ± 11,3	94,2 ± 11,1***	93,6 ± 11,0 тенд	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	31,2 ± 3,1	30,7 ± 3,0**	30,6 ± 2,9	< 0,001
ОТ, см	103,2 ± 10,1	102,0 ± 9,9**	101,8 ± 9,9 тенд	< 0,05
ОБ, см	102,8 ± 11,5	–	101,9 ± 11,5	< 0,01
ОТ/ОБ	1,008 ± 0,08	–	1,004 ± 0,07	нд
ЧСС ЭКГ, уд/мин	77,4 ± 10,4	64,8 ± 6,2***	64,6 ± 6,0	< 0,001
PQ, м/с	149,4 ± 27,6	143,6 ± 36,4	145,3 ± 37,6	нд

тенд – $p > 0,01$, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с предыдущим визитом; $P_{В0-6}$ – обозначение статистической достоверности динамики между данными визитов В0 и В6; межгрупповые различия по всем показателям статистически недостоверны.

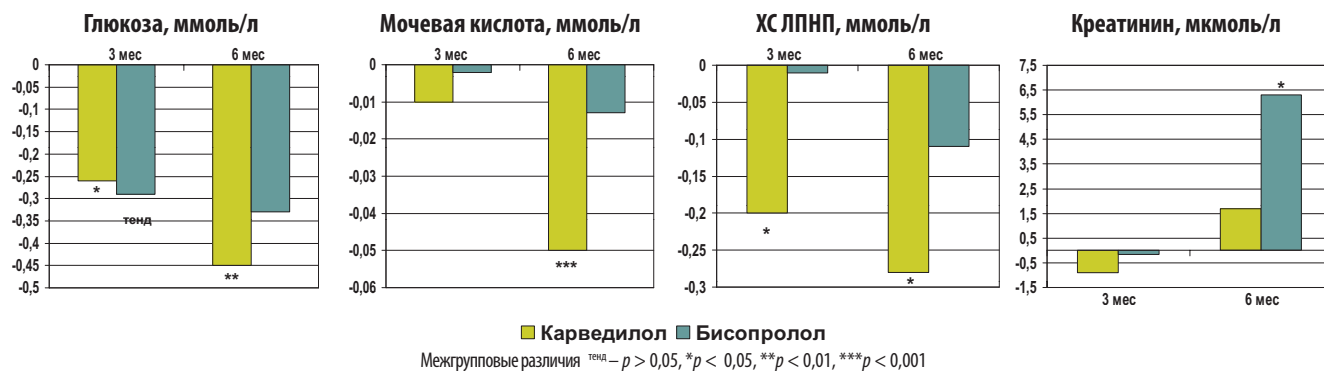


Рис. 5. Динамика уровней биохимических показателей крови

Таблица 5. Динамика лабораторных показателей через 12 и 24 нед терапии

Параметр	В0	В5	В6	$P_{В0-6}$
1-я группа (n = 48)				
Глюкоза, ммоль/л	5,56 ± 1,0	5,3 ± 0,8*	5,1 ± 1,0	< 0,01
Креатинин, мкмоль/л	90,6 ± 13,6	89,7 ± 15,7	92,3 ± 23,4	нд $p_{1/2} < 0,05$
СКФ (MDRD) мл/мин/1,73 м ²	80,6 ± 14,8	82,0 ± 17,7	80,7 ± 17,9	нд
Мочевая кислота, ммоль/л	0,338 ± 0,07	0,370 ± 0,07	0,333 ± 0,07*** $p_{1/2} < 0,05$	< 0,001 $p_{1/2} < 0,05$
Калий, ммоль/л	4,54 ± 0,33	4,36 ± 0,4	4,46 ± 0,4	нд
Общий ХС, ммоль/л	5,42 ± 1,17	5,22 ± 0,8	5,23 ± 0,96	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3 ± 0,95	3,05 ± 0,8*	3,01 ± 0,9	< 0,05
ТГ, ммоль/л	1,91 ± 1,0	1,75 ± 0,78	1,76 ± 0,8	нд
Инсулин, мкМЕ/мл	11,0 ± 10,7	10,2 ± 7,7	10,1 ± 7,4	нд
Индекс инсулинорезистентности (НОМА)	2,91 ± 3,4	2,4 ± 2,2	2,3 ± 1,8	тенд
2-я группа (n = 50)				
Глюкоза, ммоль/л	5,57 ± 1,18	5,24 ± 0,68 ^{тенд}	5,24 ± 1,1	нд
Креатинин, мкмоль/л	89,8 ± 11,4	90,8 ± 16,6	96,1 ± 25,1*	< 0,05
СКФ (MDRD) мл/мин/1,73 м ²	81,7 ± 14,1	81,9 ± 16,7	77,9 ± 17,8*	0,06
Мочевая кислота, ммоль/л	0,376 ± 0,08	0,371 ± 0,05	0,369 ± 0,08 $p_{1/2} < 0,05$	нд $p_{1/2} < 0,05$
Калий, ммоль/л	4,52 ± 0,33	4,47 ± 0,4	4,5 ± 0,3	нд
Общий ХС, ммоль/л	5,5 ± 0,98	5,6 ± 1,0	5,46 ± 1,1	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,44 ± 0,88	3,44 ± 0,96	3,38 ± 1,09	нд
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,18 ± 0,31	1,14 ± 0,31	1,24 ± 0,38 ^{тенд}	нд
ТГ, ммоль/л	1,82 ± 0,99	2,02 ± 1,14	1,66 ± 0,8 ^{тенд}	нд
Инсулин, мкМЕ/мл	10,0 ± 10,3	9,3 ± 6,6	11,9 ± 11,8	нд
Индекс инсулинорезистентности (НОМА)	2,58 ± 3,2	2,15 ± 1,5	2,85 ± 3,2 ^{тенд}	нд

^{тенд} – $p < 0,01$, * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ по сравнению с предыдущим визитом; $p_{В0-6}$ – обозначение статистической достоверности динамики между данными визитов В0 и В6; межгрупповые различия по всем показателям статистически недостоверны; $p_{1/2}$ – обозначение статистической достоверности межгрупповых различий по данному показателю.

Анализ безопасности терапии. Данные о типе и частоте развития НЯ в обеих группах представлены в табл. 6.

Таблица 6. НЯ в период исследования

НЯ (степень тяжести)	1-я группа (связь с приемом препарата, действия по отношению к препарату)	2-я группа (связь с приемом препарата, действия по отношению к препарату)
Атриовентрикулярная блокада I степени (легкая)	1 (вероятная, доза карведилола снижена)	1 (вероятная, доза не снижена)
Брадикардия (легкая)	—	1 (установлена, доза бисопролола снижена)
Отек лодыжек (легкая)	1 (вероятная, с амлодипином)	—
Синусовая аритмия (легкая)	—	1 (вероятная, с бисопрололом)
Повышение креатинина (легкая)	1 (сомнительная)	2 (сомнительная)
<i>Всего</i>	3	5

Как видно из табл. 6, НЯ, связанных с основным препаратом, было немного (1 – в 1-й группе и 3 – во 2-й), степень тяжести НЯ была легкая, в 1 случае в каждой группе доза БАБ была снижена. Ни одно из НЯ не привело к исключению пациентов из исследования. Связь между повышением уровня креатинина и исследуемыми препаратами была расценена как сомнительная. Наиболее вероятной причиной повышения уровня креатинина во время исследования было падение перфузионного давления в почечных клубочках на фоне значительного снижения АД. У 2 пациентов (по 1 в каждой группе) уровень креатинина был повышен исходно (но был < 140 мкмоль/л), и его дальнейший рост со 126 до 221 (2-я группа) и со 128 до 204 мкмоль/л (1-я группа) не сопровождался повышением уровня калия крови и клиническими проявлениями, что не потребовало дополнительной терапии.

Обсуждение

Эффективность терапии дженерическим карведилолом и оригинальным бисопрололом, оцененная по частоте достижения целевого уровня АД, составившая 52 и 54 % для монотерапии и 97 и 96 % – для комбинированной, соответствует или даже превосходит как наши данные [6], так и данные других авторов о возможностях антигипертензивной терапии у пациентов с АГ I–II степени [21, 22]. Достоверных различий ни в гипотензивном эффекте терапии, ни в потребности в назначении дополнительных препаратов (амлодипина и индапамида), частоте использовании комбинированной терапии в обеих группах выявлено не было. Все пациенты, полностью завершившие участие в исследовании, достигли целевого уровня АД.

В обеих группах наблюдалось статистически достоверное дозозависимое пульсурежающее действие препаратов. Не было выявлено достоверных межгрупповых различий в динамике ЧСС, а также изменений интервала PQ в период титрования доз препаратов. Несмотря на достоверное снижение ЧСС на фоне лечения как карведилолом, так и бисопрололом, ни в одной из групп не было зарегистрировано клинически значимых нарушений проводимости.

Как на фоне приема карведилола, так и бисопролола через 6 мес терапии отмечено статистически достоверное снижение массы и ИМТ, ОТ и ОБ (межгрупповые различия недостоверны). Данный эффект отчасти может объясняться тем, что основной период проведения исследования пришелся на весенне-летний период, когда меняется тип питания (больше потребление свежих овощей и фруктов) и увеличивается физическая активность в дачный и отпускной период. Подобная ситуация была описана в исследовании КАМЕЛИЯ, в котором пациенты (мужчины и женщины) с АГ I–II степени и избыточной массой тела или ожирением получали карведилол и метопролол в течение 6 мес, однако межгрупповые различия по динамике массы тела оказались статистически значимыми, что, возможно, объяснялось большей статистической мощностью исследования, так как в нем принимало участие более 300 пациентов [6].

При одинаковом снижении массы тела динамика лабораторных показателей в 2 группах различалась. Так, в группе карведилола наблюдалось достоверное снижение уровня глюкозы, мочевой кислоты и содержания атерогенного ХС ЛПНП, а также тенденция к снижению инсулинорезистентности (индекс НОМА), что свидетельствует о благоприятных метаболических эффектах терапии, а в группе бисопролола динамика метаболических показателей не выявлено. Сходные данные по динамике уровня глюкозы и мочевой кислоты (достоверное снижение на фоне приема карведилола и отсутствие изменений в группе метопролола) также были получены в исследовании КАМЕЛИЯ [6].

Неблагоприятное влияние неселективных БАБ на углеводный и липидный обмен, связанное с блокадой β2-рецепторов и повышением общего периферического сосудистого сопротивления, хорошо известно. Следствием такого влияния являются нарушение метаболизма глюкозы, снижение чувствительности тканей к инсулину и в некоторых случаях торможение выработки инсулина поджелудочной железой, а также повышение уровня ТГ и снижение ХС ЛПВП. В меньшей степени эти побочные эффекты выражены у β1-селективных БАБ, однако при использовании высоких доз их селективность утрачивается. В настоящее время при нарушениях углеводного и липидного обмена в Европейских рекомендациях считается

наиболее безопасным применение таких препаратов, как небиволол и карведилол, благодаря вазодилатирующему эффекту и в случае карведилола – способности повышать чувствительность тканей к инсулину. В российских рекомендациях к ним добавлены высоко β_1 -селективные БАБ бисопролол и метопролола сукцинат [23, 24], однако данные клинических испытаний, где напрямую сравнивались профили эффективности и безопасности указанных БАБ, позволяют сделать вывод о наличии неблагоприятных метаболических эффектов даже у препаратов с высокой β_1 -селективностью. В частности, одно из последних исследований, в котором сравнивались метаболические эффекты карведилола и метопролола у больных АГ, не имеющих нарушений углеводного и липидного обмена, продемонстрировало повышение уровня ТГ, инсулина и С-пептида на фоне приема метопролола, при отсутствии подобных эффектов у карведилола [25]. Особого внимания заслуживает исследование GEMINI с участием 1235 пациентов с АГ и СД 2-го типа, получавших терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и рандомизированных на группы лечения карведилолом и метопролола тартратом. В результате терапия карведилолом сопровождалась достоверным снижением уровня общего ХС (в среднем на 2,9%; $p < 0,001$), триглицеридов (в среднем на 9,8%; $p < 0,001$), а также ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП по сравнению с терапией метопрололом, на фоне приема которого все эти показатели, напротив, повышались. Кроме того, была выявлена способность карведилола уменьшать микроальбуминурию у больных АГ и СД 2-го типа. Этот эффект был независимым от действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, которые получали абсолютное большинство участников исследования [26]. Авторы предполагают, что нефропротективное действие карведилола при СД связано с его антиоксидантной активностью [24, 27]. Косвенным подтверждением данной гипотезы является различная динамика креатинина и СКФ в нашем исследовании: в группе бисопролола отмечался рост уровня креатинина крови и снижение СКФ с 12-й по 24-ю неделю терапии, тогда как в группе карведилола достоверных изменений данных показателей не было.

Именно в связи с наличием благоприятных метаболических эффектов у БАБ с вазодилатирующими свойствами в Европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 г. рекомендуется отдавать предпочтение этим препаратам группы БАБ при лечении пациентов с повышенным риском развития СД, т. е. имеющих компоненты метаболического синдрома, если необходимо обеспечить блокаду симпатoadреналовой системы [1].

Хотя обычно контроль уровня АД связан с улучшением качества жизни [28], появление побочных эффектов, связанных с лечением, может ухудшить самочувствие пациентов, особенно тех, у кого АГ протекает бессимптомно [29]. В частности, ухудшить качество жизни могут нарушения половой функции, вызван-

ные гипотензивными препаратами [30–32]. Известно, что одним из ограничений применения БАБ у мужчин является их отрицательное влияние на ЭФ. Фармакотерапия ответственна за ЭД примерно в 1 из 4 случаев.

Результаты ряда исследований показывают, что не все БАБ одинаково негативно влияют на сексуальную функцию у мужчин [33, 34]. В некоторых исследованиях было показано, что метопролол [35] и бисопролол [36] не ухудшали половую функцию у мужчин, небиволол вызывал эндотелийзависимую релаксацию и улучшал ЭФ [37]. В литературе нам удалось обнаружить лишь 1 исследование, сравнивавшее влияние на ЭФ карведилола с валсартаном, в котором валсартан оказал благоприятное действие на ЭФ в отличие от карведилола, однако численность пациентов в исследовании (менее 100) и его длительность (16 нед) не позволяют оценивать его результат однозначно [38]. В нашем исследовании было установлено, что на фоне приема карведилола и бисопролола наблюдалась противоположно направленная динамика состояния ЭФ. Так, терапия, основанная на карведилоле, привела к достоверному улучшению состояния ЭФ, в отличие от терапии бисопрололом.

Большое значение имеет тот факт, что ЭД, развившаяся на фоне лечения АГ, может влиять на приверженность пациентов к терапии из-за ухудшения качества жизни. Так, например, проводившееся в течение 5 лет исследование Medical Research Council (MRC), включавшее 17 354 пациентов с АГ, показало, что нарушения половой функции служат частой причиной отказа больных от приема гипотензивных средств. До 70% больных АГ, у которых были выявлены побочные эффекты, не соблюдают режим приема антигипертензивных препаратов и на 40–60% чаще прекращают лечение по сравнению с пациентами, чье качество жизни не изменилось [20]. В одном из российских исследований было выявлено, что приверженность к лечению среди больных АГ через год после подбора гипотензивной терапии составила только 30%, причем в 15% случаев причиной для отказа от терапии послужили эректильные нарушения [39]. Таким образом, для лечения АГ целесообразно выбирать не только высокоэффективную в плане снижения АД, но и не ухудшающую качество жизни больного гипотензивную терапию [40, 41]. Так, терапия карведилолом у мужчин с АГ и избыточной массой тела/ожирением является более предпочтительной, чем бисопрололом, в отношении влияния на состояние их ЭФ.

Заключение

При равной гипотензивной эффективности карведилол при длительном приеме, в отличие от бисопролола, не только оказывает благоприятное метаболическое действие, но и способен улучшать состояние ЭФ у пациентов, страдающих АГ и абдоминальным ожирением.

1. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007 Jun;28(12):1462–536. Epub 2007 Jun 11.
2. Shuetz G., Sabin G., Janitzki I., Scherhag A. Treatment of essential hypertension with carvedilol: the results of open prospective study in more than 10000 patients. *Perfusion* 2003;16:424–9.
3. Marchi F., Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicentre, randomized, open-label controlled study versus atenolol. *Adv Ther* 1995;12:212–21.
4. Giugliano D., Acampora R., Marfella R. et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126(12):955–9.
5. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Первые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата Акридилол® 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 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.
7. Torp-Pedersen C., Metra M., Charlesworth A. et al. COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007 Aug;93(8):968–73.
8. Sponer G., Bartsch W., Strein K., Muller-Beckmann B., Bohm E. Pharmacological profile of carvedilol as a beta-blocking agent with vasodilating and hypotensive properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(3):317–27.
9. 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(2):113–7.
10. Lysko P.G., Webb C.L., Gu J.L. et al. A comparison of carvedilol and metoprolol antioxidant activities in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36(2):277–81.
11. Yue T.L. Antioxidant action of carvedilol. A potential role in treatment of heart failure. *Heart Failure Reviews* 1999;4:39–51.
12. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. et al. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341–62.
13. Nusbaum M.R. Erectile dysfunction: prevalence, etiology, and major risk factors. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102(12 Suppl 4):1–6.
14. Burchardt M., Burchardt T., Baer L. et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol* 2000;164:1188–91.
15. Roth A., Kalter-Leibovici O., Kerbis Y. et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: a community survey among 1412 Israeli men. *Clin Cardiol* 2003;26(1):25–30.
16. Fogari R., Zoppi A., Poletti L. et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001;14(1):27–31.
17. Mickley H. Incidence and treatment of sexual dysfunction in heart disease. *Ugeskr Laeger* 2002;164(41):4760–4.
18. Ralph D., McNicholas T. UK management guidelines for erectile dysfunction. *BMJ* 2000;321(7259):499–503.
19. Wasserheil-Smoller S., Blafox M.D., Oberman A. et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study. *Ann Intern Med* 1991;114:613–20.
20. Lever A.F., Brennan P.J. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults. *Clin Exp Hypertens* 1993;15:941–9.
21. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Мидиа Медика, 2007.
22. Byrd J.B., Zeng C., Tavel H.M. et al. Combination therapy as initial treatment for newly diagnosed hypertension. *American Heart Journal* 2011;62:340–6.
23. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Москва, 2009.
24. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005;46:1309–15.
25. Fonarow G.C., Deedwania P., Fonseca V. et al. Differential effects of extended-release carvedilol and extended-release metoprolol on lipid profiles in patients with hypertension: results of the Extended-Release Carvedilol Lipid Trial. *J Am Soc Hypertens* 2009 May–Jun;3(3):210–20.
26. Bell D.S., Bakris G.L., McGill J.B. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. *Diabetes Obes Metab* 2009 Mar;11(3):234–8.
27. Singh D., Chander V., Chopra K. Carvedilol, an antihypertensive drug with antioxidant properties, protects against glycerol-induced acute renal failure. *Am J Nephrol* 2003;23:415–21.
28. Hale T.M., Okabe H., Bushfield T.L. et al. Recovery of erectile function after brief aggressive antihypertensive therapy. *J Urol* 2002 Jul;168(1):348–54.
29. Swanson-Fisher R.W., Clover K. Compliance in the treatment of hypertension. A need for action. *Am J Hypertens* 1995;8(10 Pt 2):82–8.
30. Rosen R.C. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Press Suppl* 1997;1:47–51.
31. Weinberger M.H. Lowering blood pressure in patients without affecting quality of life. *Am J Med* 1989;86(1B):94–7.
32. Prisant L.M., Carr A.A., Bottini P.B. et al. Sexual dysfunction with antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1994;154(7):730–6.
33. Freis E.D. Current status of diuretics, beta-blockers, alpha-blockers and alpha-beta-blockers in the treatment of hypertension. *Med Clin North Am* 1997;81:1305–17.
34. Keene L.C., Davies P.H. Drug related erectile dysfunction. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1999;18:5–24.
35. Franzen D., Metha A., Seifert N. et al. Effects of beta-blockers on sexual performance in men with coronary heart disease. A prospective, randomized and double blinded study. *Int J Impot Res* 2001 Dec;13(6):348–51.
36. Broekman C.P., Haensel S.M., Van de Ven L.L., Slob A.K. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. *J Sex Marital Ther* 1992;29:325–31.
37. Ritter J.M. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38(Suppl 3):13–6.
38. Fogari R., Corradi I., Poletti L. et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001;14:27–31.
39. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Антигипертензивная терапия и половая функция у мужчин. *Клиническая фармакология и терапия* 1999;(3):49–52.
40. Верткин А.Л. Эректильная дисфункция в практике врача-кардиолога. В сб. *Эректильная дисфункция, диагностика и лечение*. М.: Практика, 2004. С. 82–96.
41. DeBusk R., Drory Y., Goldstein I. et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000;86(2A):62–8.