
Ю.Н. Сиренко, ОЛ. Рековец, Г.В. Дзяк, А.Э. Багрий, С.Н. Поливода, В.А. Визир, С.А. Андриевская, А.А. Ханюков, А.А. Черепок, О.А. Приколота, А.Е. Березин, О.В. Говорова

Антигипертензивная эффективность метопролола ретард у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования «Prolonger»)

Опубликовано в «Российском кардиологическом журнале», 2006; 2: 67–72.

Лечение артериальной гипертензии (АГ) является одним из наиболее актуальных вопросов современной кардиологии. Это связано с высокой распространенностью АГ, а также с большим количеством осложнений АГ. Со времени открытия пропранолола β-адреноблокаторы широко используются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ [1,2, 4, 7, 9, 10]. β-адреноблокаторы рекомендуют назначать в следующих случаях:

- молодой и средний возраст;
- наличие признаков гиперсимпатикотонии (тахикардии, гиперкинетического гемодинамического синдрома);
- сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС) (стенокардия и инфаркт миокарда (ИМ));
- сопутствующие предсердная и желудочковая тахикардии;
- гипертиреоз;
- сердечная недостаточность (СН);
- АГ в пред- и послеоперационный период.

Применение β-адреноблокаторов эффективно при синусовой тахикардии и суправентрикулярных аритмиях, ИБС, СН и др. [1-5, 7-10]. Бета-адреноблокаторы угнетают эффекты симпатической нервной системы, активизация которой обуславливает периферическую вазоконстрикцию и снижает экскрецию натрия почками, что, в свою очередь, приводит к увеличению объема и давления в желудочках. Существует достаточное количество проспективных многоцентровых исследований, в которых доказана эффективность применения β-адреноблокаторов при АГ. Не вызывает сомнения необходимость назначения β-адреноблокаторов больным с АГ, которые перенесли ИМ и у которых диагностирована стенокардия, поскольку во многих исследованиях установлено, что пре-

параты этой группы уменьшают уровень смертности вследствие ИМ и улучшают течение стенокардии, в том числе и у больных сахарным диабетом (СД). При применении β -адреноблокаторов наблюдают достоверное снижение риска общей смертности на 30-40%, инсульта (в том числе фатального) – на 25-47%, ИМ и сердечно-сосудистой смертности (в том числе у лиц пожилого возраста) – на 27% (SHEEP, STOP-Hypertension, MRC, HER). В последние годы получены данные и о высокой эффективности применения β -адреноблокаторов в плане снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с СД (UKPDS). Не было выявлено различий в эффективности β -адреноблокаторов и диуретиков (IPPPSH, MAPHY, MRC), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (CAPPP), антагонистов кальция (CONVINCE, INVEST).

Одним из наиболее изученных β -адреноблокаторов на сегодняшний день остается селективный β -адреноблокатор метопролол, который успешно используется в кардиологии в течение около 30 лет и продолжает привлекать к себе внимание новыми перспективными направлениями в использовании.

Первоначально препарат метопролол существовал только в форме метопролола тартрата, в настоящее время в клинической практике также используют метопролола сукцинат и метопролола фумарат. Метопролола тартрат, который является препаратом короткого действия и назначается 2-3 раза в сутки, остается наиболее широко используемой формой метопролола. Метопролола сукцинат имеет более длительный период полувыведения, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Доказано, что именно эта форма метопролола эффективна при лечении больных с СН.

С фармакологической точки зрения различие между этими двумя формами метопролола состоит в скорости всасывания препарата в кишечнике. Причем всасывание происходит таким образом, что в кровь попадает только метопролол, а не его соль, которая обеспечивает поступление препарата в организм и стабильный уровень концентрации в крови.

Разработчики фармацевтической компании «Egis» создали пролонгированную форму метопролола (Эгилок Ретард), которая обеспечивает более медленную скорость всасывания препарата и эффективную концентрацию препарата в крови в течение 24 ч, что позволяет назначать препарат один раз в сутки.

В данной статье освещаются результаты многоцентрового открытого проспективного исследования «ProlongER», в котором изучали антигипертензивную эффективность и переносимость препарата метопролола ретард у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование «ProlongER» было организовано в сотрудничестве с представительством компании «Egis» (Венгрия) в Украине и проводилось в 2004 г. в соответствии с Хельсинской декларацией и требованиями по проведению клинических исследований. Протокол был одобрен Этическим комитетом, все пациенты давали письменное согласие на

Мировой опыт применения метопролола (с 1975 г.) более чем в 80 странах мира основан на результатах лечения более чем 24 млн больных.

участие в данном исследовании. Обработку протоколов проводили в отделении симптоматических гипертензий Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины.

В исследование были включены пациенты в возрасте старше 18 лет с мягкой и умеренной АГ согласно классификации ВОЗ (1999) при условии, что через 7 дней после отмены всех антигипертензивных препаратов средняя величина артериального давления (АД), измеренного в первой половине дня в положении сидя, была больше 140/90 мм рт. ст.

В исследование не включали больных с декомпенсированными заболеваниями печени (уровень АсАТ, АлАТ превышает верхнюю границу нормы в 3 раза), почек (уровень креатинина в сыворотке крови 200 мкмоль/л и выше), с СП выше II функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской классификации, пациентов с перенесенным ИМ или острым нарушением мозгового кровообращения, декомпенсированным или плохо контролируемым СД, гиперкалиемией, после хирургических вмешательств, лиц, принимающих стероидные гормональные препараты и контрацептивы, больных с выраженными ментальными нарушениями. Также не включали больных с повышенной чувствительностью к препарату, атриовентрикулярной блокадой II-III степени, синусовой брадикардией (частота сокращений сердца (ЧСС) менее 50 в 1 мин), синоатриальной блокадой, синдромом слабости синусового узла, острой СН, в период беременности или лактации, вторичной АГ, бронхиальной астмой, пациентов с уровнем офисного систолического (САД) АД 180 мм рт. ст. и выше или диастолического (ДАД) 110 мм рт. ст. и выше, лиц, участвующих в другом исследовании.

Многоцентровое открытое наблюдение проводили в течение 8 нед в 7 центрах Украины (перечень приведен в приложении). Оно включало 3 периода: скрининг, отмена всех антигипертензивных препаратов, прием метопролола ретард (Эгилока ретард, «Egis», Венгрия) с постепенным увеличением дозы и/или добавлением гидрохлортиазида в зависимости от уровня достигнутого офисного АД.

В первый период, по данным анамнеза, результатам объективного обследования, данным электрокардиограммы определяли соответствие пациента критериям включения.

Во второй период отменяли все антигипертензивные препараты и в конце проводили повторный анализ соответствия больного критериям включения с учетом результатов общего анализа крови, мочи, биохимического исследования крови, измерения офисного АД, амбулаторного суточного мониторирования АД.

В третий период назначали метопролол ретард в начальной пробной дозе 25 мг 1 раз в день (таблетка эгилока ретард имеет раздельную борозду, что дает возможность титровать дозу до необходимой) с последующим увеличением дозы до достижения 300 мг/сут, при неэффективности монотерапии добавляли гидрохлортиазид. Столь значительный диапазон доз обусловлен необходимостью определить, в первую очередь, переносимость достаточно высоких доз препарата у пациентов с мягкой и умеренной формами АГ, поскольку к назначению высоких доз β-адреноблокаторов многие кардиологи подходят осторожно. Такой дизайн исследования позволит еще раз обратить внимание на то, что добиться эффективного контроля АД можно и при



Таблица 1
Исходная характеристика больных с мягкой и умеренной АГ

Показатель	Величина показателя (M±t)
Длительность АГ, лет	7,9±0,9
ИМТ, кг/м ²	27,70±0,46
Офисное САД, мм рт. ст.	161,4±0,9
Офисное ДАД, мм рт. ст.	97,5±0,7
ЧСС в 1 мин	82,0±1,2
Креатинин крови, мкмоль/л	79,4±1,6
Общий холестерин крови, ммоль/л	5,40±0,09
Триглицериды крови, ммоль/л	2,70±1,13
Глюкоза крови, ммоль/л	5,00±0,08

применении более низких доз, а при длительном использовании метопролола эффективность препарата имеет дозозависимый характер. Результаты исследования «ProlongER» дают возможность объективно оценить переносимость пациентами достаточно высоких доз метопролола пролонгированного действия.

На протяжении 8 нед исследования осуществляли контроль офисного АД и ЧСС, оценивали сотрудничество больного с врачом, эффективность проводимой терапии, регистрировали случаи развития побочных реакций. В начале исследования и на 60-е сутки применения препарата проводили амбулаторное мониторирование АД, контроль биохимических показателей сыворотки крови, общий анализ крови и мочи.

Измерение офисного среднего САД и ДАД проводили согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов: трехкратно с интервалом 2 мин в состоянии покоя и в положении сидя стандартным сфигмоманометром. ЧСС измеряли непосредственно после второго измерения АД [2, 6, 7].

Суточное амбулаторное мониторирование АД проводили с помощью аппарата «АВРМ-04М» («Meditech», Венгрия). Монитор активировали по стандартному протоколу каждые 15 мин в дневное время (06.00-22.00) и каждые 30 мин в ночное время (22.00-06.00). Анализ полученных данных и вычисление изучаемых показателей проводили с использованием программного обеспечения данного аппарата. Рас-

Таблица 2
Влияние метопролола ретард на уровни среднего офисного систолического и диастолического АД и ЧСС у больных с мягкой и умеренной АГ

Показатель	Величина показателя (M±t)				
	до лечения	через 10 сут	через 20 сут	через 30 сут	через 60 сут
САД, мм рт. ст.	161,4±0,9	143,1±1,2*	135,3±1,0*	130,9±0,9*	129,4±0,7*
ДАД, мм рт. ст.	97,5±0,7	86,7±0,9*	83,2±0,7*	81,3±0,6*	79,2±0,5*
ЧСС в 1 мин	82,0±1,2	70,5±0,9*	67,0±0,8*	65,1±0,7*	63,8±0,6*

Примечание: * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения ($p < 0,0001$)

Таблица 3

Влияние метопролола ретард на показатели суточного мониторинга АД и ЧСС у больных с мягкой и умеренной АГ

Показатель	Величина показателя (M±t) до лечения через 60 сут	
Средние суточные показатели		
САД, мм рт. ст.	145,4±1,2	124,20±1,04*
ДАД, мм рт. ст.	86,9±1,1	74,10±0,82*
ЧСС в 1 мин	75,7±0,9	68,40±0,76*
Вариабельность САД, мм рт.ст.	16,3±0,4	12,40±0,34*
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	13,3±0,3	13,30±1,74
СИ САД, %	10,6±0,6	10,0±0,6
СИ ДАД, %	15,4±0,7	15,20±0,77
ИВ САД, %	66,3±1,9	26,20±2,11*
ИВ ДАД, %	46,5±2,5	18,80±1,82*
Индекс площади САД, мм рт.ст.- ч	302,6±17,9	79,80±9,86*
Индекс площади ДАД, мм рт.ст.- ч	140,7±11,6	39,0±4,7*
Средние дневные показатели		
САД, мм рт. ст.	149,9±1,2	127,30±1,12*
ДАД, мм рт. ст.	90,2±1,1	78,10±0,83*
ЧСС в 1 мин	79,6±1,0	72,20±0,77*
Вариабельность САД, мм рт.ст.	16,1±0,4	12,20±0,24*
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	12,6±0,3	10,5±0,3
ИВ САД, %	64,5±2,1	22,00±2,18*
ИВ ДАД, %	49,7±2,7	18,60±1,79*
Индекс площади САД, мм рт.ст.- ч	277,4±17,3	65,00±9,21*
Индекс площади ДАД, мм рт.ст.- ч	151,9±12,3	41,40±5,62*
Средние ночные показатели		
САД, мм рт. ст.	135,4±1,5	114,6±1,17*
ДАД, мм рт. ст.	77,4±1,2	65,80±0,88*
ЧСС в 1 мин	68,4±0,9	62,90±0,84*
Вариабельность САД, мм рт. ст.	14,2±0,4	11,10±0,3Г
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	11,4±0,3	9,1±0,3
ИВ САД, %	70,2±2,3	32,90±2,55*
ИВ ДАД, %	39,1±2,8	17,30±2,06*
Индекс площади САД, мм рт. ст.- ч	322,2±25,1	96,00±12,63*
Индекс площади ДАД, мм рт. ст.- ч	107,2±12,2	34,20±4,53*

считывали такие показатели: среднее суточное, дневное и ночное САД, ДАД, среднее АД (АДср.), пульсовое АД (ПАД), ЧСС, индексы вариабельности САД, ДАД, АДср., ЧСС, суточный индекс (СИ) САД, ДАД, индекс времени (ИВ) САД, ДАД, АДср., индекс нагрузки давлением (индекс площади) САД, ДАД.

Начальная доза метопролола ретард составляла 25 мг 1 раз в день в течение 3 дней, каждые 10 дней дозу увеличивали на 100 мг до достиже-

ния дозы 300 мг/сут к концу 4-й недели лечения, при неэффективности монотерапии к лечению добавляли гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут.

Терапию считали эффективной при достижении пациентом к концу наблюдения целевого офисного АД меньше 140/90 мм рт. ст. Вторичную эффективность оценивали по количеству пациентов, у которых было достигнуто целевое офисное АД и/или уровень ДАД снизился на 10 мм рт. ст. и более.

Кроме того, определяли количество пациентов, у которых удалось снизить среднее суточное АД до 125/80 мм рт. ст., или среднее дневное – до 135/80 мм рт. ст., или среднее суточное САД и/или ДАД – на 10 и/или 5 мм рт. ст. [7, 10].

На основании полученных данных была создана база данных в системе Microsoft Excel. Обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ в системе Microsoft Excel и Microsoft Access. Достоверность полученных данных вычисляли методом парного двухвыборочного теста с использованием t-критерия Стьюдента.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 132 пациента (59 (44,7%) мужчин и 73 (55,3%) женщины) в возрасте 24-73 лет (в среднем – 54,40±0,86 года). У 9 (6,8%) пациентов отмечены СД и нарушение толерантности к углеводам. Исходная характеристика больных представлена в табл. 1.

У 4 (3%) пациентов препарат был отменен вследствие развития брадикардии, головокружений; головной боли, слабости; отказа пациента от дальнейшего участия в исследовании вследствие индивидуальных причин.

Через 8 нед терапии метопрололом ретард 25,4 % пациентов получали препарат в дозе 100 мг/сут, 39,7 % – в дозе 200 мг/сут, 34,9 % – в дозе 300 мг/сут. Таким образом, средняя суточная доза метопролола ретард, достигнутая к концу исследования, составила 211 мг. Дополнительное назначение гидрохлортиазида в дозе 25 мг/сут однократно потребовалось у 28% пациентов.

Динамика среднего офисного САД, ДАД и ЧСС представлена в табл. 2. Уже через 10 дней терапии метопрололом ретард отмечали достоверное снижение уровней САД, ДАД и ЧСС. Через 60 дней лечения средние величины САД снизились.

У 25,4% пациентов для достижения целевого уровня АД потребовалась доза 100 мг (рис.).

Суточное мониторирование АД в полном объеме было проведено у 118 пациентов. Динамика изучаемых показателей представлена в табл. 3. На фоне проводимой терапии достоверно снижались среднее суточное САД ($p < 0,002$) и ДАД ($p < 0,001$). Кроме того, отмечали уменьшение средней суточной ЧСС ($p < 0,002$), ИВ для САД ($p < 0,003$) и индекса нагрузки давлением для САД и ДАД ($p < 0,003$). Все это, а также аналогичные однонаправленные изменения соответствующих дневных и ночных показателей СМАД, динамика которых представлена в табл. 3, свидетельствовало об адекватности проводимой терапии.

Как известно, вариабельность АД является одной из важных детерминант поражения органов-мишеней. Повышение этого показателя,

Таблица 4
Влияние метопролола ретард на лабораторные показатели крови и мочи у больных с мягкой и умеренной АГ

Показатель	Величина показателя (M±t) до лечения через 60 сут	
	Калий, ммоль/л	4,30±0,03
Натрий, ммоль/л	144,9±1,0	143,3±1,1
Креатинин, мкмоль/л	79,4±1,6	78,0±1,6
АЛТ, ммоль/л	25,2±1,7	25,0±1,4
Билирубин, мкмоль/л	13,30±0,08	13,20±0,08
Холестерин, ммоль/л	5,40±0,09	5,30±0,08
Триглицериды, ммоль/л	2,50±1,13	1,50±0,04*
Глюкоза, ммоль/л	5,00±0,08	4,90±0,08

Таблица 5
Частота развития побочных реакций на фоне лечения метопрололом ретард у больных с мягкой и умеренной АГ

Побочная реакция	Частота выявления абс. %	
	Слабость	4
Головокружение	2	1,5
Снижение потенции	1	0,75
Высыпания на коже	1	0,75
Зуд кожи	1	0,75
Метеоризм, диарея	1	0,75
Ринит	1	0,75
Тошнота	1	0,75
Головная боль	1	0,75
Макрогематурия	1	0,75
Сонливость	1	0,75
Полная неэффективность	1	0,75
Всего	16	12,1

в том числе и на фоне терапии, сопровождается повышением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (Т. Pickering, 1997; М. Moser, 1999). До лечения у пациентов, включенных в данное исследование, регистрировали повышенную вариабельность САД как в дневное, так и в ночное время. На фоне проводимой терапии метопрололом ретард наблюдали достоверное снижение показателей вариабельности САД ($p < 0,05$).

По данным офисного измерения, целевое АД (менее 140/90 мм рт. ст.) было достигнуто у 93,6% пациентов, по данным СМАД (АД менее 125/80 мм рт. ст.) – у 84,9% больных. Таким образом, у больных с мягкой и умеренной АГ изучаемый препарат метопролол ретард продемонстрировал достаточно высокий антигипертензивный эф-

фект как при использовании в виде монотерапии, так и в комбинации с диуретиками.

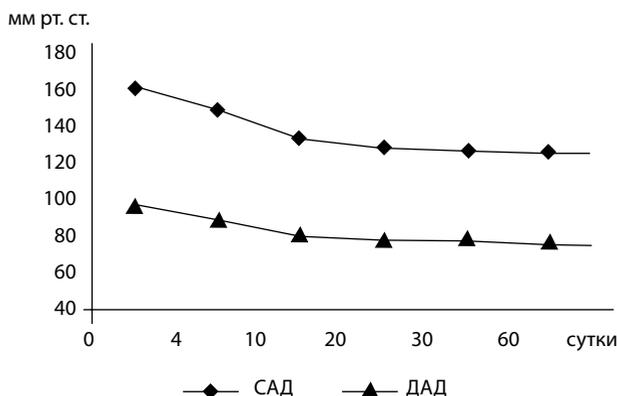
За период наблюдения не выявлено достоверных изменений данных ЭКГ. Достоверных изменений скорректированного интервала P-Q, Q-T и ширины комплекса QRS не наблюдали. Отмечено исчезновение существовавшей до начала лечения желудочковой (у 3 пациентов) и наджелудочковой (у 4 пациентов) экстрасистолической аритмии. У 7 пациентов к концу лечения наблюдали исчезновение исходной депрессии сегмента ST до 1 мм.

Побочные реакции через 2 мес лечения были зарегистрированы у 16 (12,1%) пациентов (табл. 5). Наиболее часто наблюдали слабость и головокружение. Препарат был отменен у 4 (3%) пациентов: у 1 пациента при применении препарата в дозе 25 мг возникли брадикардия и головокружение, у 2 – головная боль и слабость, 1 пациент отказался от дальнейшего приема препарата.

Полученные нами результаты свидетельствуют об эффективности проводимой терапии и сопоставимы с данными других исследователей. Так, согласно данным различных авторов, офисные величины САД и ДАД при различных сроках наблюдения снижались в среднем на 10-27/4-25 мм рт. ст. (в нашем наблюдении – на 32/18 мм рт. ст.) [1, 2, 7, 9, 10], а среднее суточное САД и ДАД – соответственно на 19 и 10 мм рт. ст. (в нашем наблюдении – на 21/13 мм рт. ст.) [11]. Частота развития серьезных побочных реакций, потребовавших отмены препарата, в нашем исследовании была сопоставима с таковой в исследовании SAFE (Study After Fifty Evaluation) и другими данными литературы – соответственно 3 и 4,5% [9].

Таким образом, у больных с мягкой и умеренной АГ в результате лечения метопрололом ретард (монотерапия или в комбинации с гидро-

За период наблюдения не выявлено достоверных изменений параметров общего, биохимического анализов крови и мочи, за исключением достоверного снижения уровня триглицеридов крови на фоне лечения. Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 4.



Рисунок

Влияние метопролола ретард в дозе 100 мг на динамику офисного АД у больных с мягкой и умеренной АГ

По данным как офисного измерения, так и суточного мониторирования АД, эффективность терапии метопрололом ретард повышалась в течение всего периода исследования. С одной стороны, это объясняется постепенным титрованием дозы. С другой – за счет уникальной структуры таблетки происходит медленное высвобождение препарата, что при длительной терапии повышает эффективность в течение первых 4-8 нед лечения.

хлортиазидом) эффективно снижались величины офисного САД и ДАД – соответственно на 32 и 18 мм рт. ст. По данным суточного мониторирования АД, уровень среднего суточного САД снижался на 21 мм рт. ст., ДАД – на 13 мм рт. ст., ЧСС – на 7 в 1 мин.

При комбинировании метопролола ретард с гидрохлортиазидом значительно улучшался контроль АД, что позволило увеличить количество пациентов, у которых были достигнуты целевые уровни АД.

Таким образом, при применении метопролола ретард в течение 8 нед отмечали достаточно высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и безопасность данного препарата.

■ ВЫВОДЫ

При использовании препарата метопролола пролонгированного действия в дозе 100-300 мг/сут у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией достоверно снижались уровни офисного систолического и диастолического давления соответственно на 32 и 18 мм рт. ст., частоты сокращений сердца – на 18 в 1 мин, среднего суточного систолического и диастолического давления – соответственно на 21 и 13 мм рт. ст. и частоты сокращений сердца – на 7 в 1 мин.

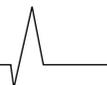
У больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией применение метопролола ретард в дозе 100-300 мг (монотерапия или в комбинации с гидрохлортиазидом) способствовало достижению целевого уровня артериального давления по данным офисного измерения у 93,6 % пациентов, а по данным суточного мониторирования артериального давления – у 84,9 % больных.

По данным суточного мониторирования артериального давления под влиянием лечения метопрололом ретард достоверно снижались вариабельность систолического артериального давления, а также индексы времени и давления как среднего суточного, так и среднего дневного и ночного артериального давления.

Терапия метопрололом ретард (монотерапия или в комбинации с гидрохлортиазидом) была безопасной и хорошо переносилась больными.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Dahlof B., Hansson L, Lindholm L.H. et al. Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension): analyses performed up to 1992//Clin. Exp. Hypertension. – 1993.-Vol. 15. – P. 925-939.
2. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)//Lancet. – 1991.-Vol. 338.-P. 1281-1285.
3. Genth-Zotz S., Zotz R., Sigmund M. et al. MIC Trial: Metoprolol in patients with mild to moderate heart failure: effects on ventricular function and cardiopulmonary exercise testing // Eur. J. Heart Failure. – 2000. – Vol. 2.- P. 175-181.



4. Hansson L., Dahlof B., Ekblom T. et al. Key learnings from the STOP Hypertension study: an update on the progress of the ongoing Swedish study of antihypertensive treatment in the elderly // *Cardiovasc. Drug Ther* – 1990. – Vol. 4. – P. 1253-1256.
5. Hansson L., Hedner T. *Hypertension Manual 2000*. – Falkoping: Layout Bohlin Production AB, 2000. – 128 p.
6. *Hypertension Primer. The essentials of high blood pressure* // The council on high blood pressure research American Heart Association. – N.Y.:AHA, 1999. – 471 p.
7. Johannesson M., Dahlof B., Lindholm L.H. et al. The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people – an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)//. *Intern. Med.* – 1993.-Vol. 234. – P. 317-323.
8. Kjekshus J.K. According to MIAMI and ISIS-1 trials, can a general recommendation be given for beta-blockers in acute myocardial infarction?// *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1988. -Vol. 2. -P. 113- 119.
9. LaPalio L., Schork A., Glasser S. et al. Safety and efficacy of metoprolol in treatment of hypertension in the elderly // *J. Amer. Geriatr. Soc.* – 1992. – Vol. 40. – P. 354-358.
10. Luomanmaki K., Inkovaara J., Hartikainen M. Et al. Efficacy and tolerability of isradipine and metoprolol in treatment of hypertension: the Finnish Isradipine Study in Hypertension (FISH) // *J. Cardiovasc. Pharmacology.* – 1992. – Vol. 20. – P. 296-303.
11. White W. *Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics*. – New Jersey: Humana Press, 2001. – 308 p.
12. 1999 WHO- ISH guidelines for the management of hypertension//. *Hypertension.* - 1999. -Vol. 11.-P. 905-916.

В исследовании принимали участие семь исследовательских центров Украины:

- Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев, отделение симптоматических артериальных гипертензий (профессор, д. мед. н. Ю.Н. Сиренко).
- Институт терапии АМН Украины г. Харьков (профессор, д. мед. н. В.И. Целуйко).
- Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии № 2 (академик АМ НУ, д. мед. н. Г.В. Дзяк).
- Запорожский государственный медицинский университет, кафедра терапии (профессор, д. мед. н. С.Н. Поливода).
- Одесский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии (профессор, д. мед. н. С.А. Андриевская).
- Донецкий государственный медицинский университет, кафедра терапии факультета усовершенствования врачей (профессор, д. мед. н. А.Э. Багрый).
- Запорожский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии № 1 (профессор, д. мед. н. В.А. Визир).