

УДК:615.225.2:616.12-008.331.1-08

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ, КАСАЮЩИЕСЯ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.П. Вдовиченко<sup>1</sup>, Г.М. Бронская<sup>2</sup>, Т.А. Коршак<sup>1</sup>, Р.М. Салмин<sup>1</sup>,  
М.В. Качук<sup>1</sup>, Е.С. Груцан<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – УО «Гродненский государственный медицинский университет»

<sup>2</sup> – УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Целью данной работы на первом этапе исследования было получение фармакоэпидемиологических данных, касающихся перечня и широты амбулаторного применения бета-адреноблокаторов, применяемых для лечения артериальной гипертензии (АГ). Для этого проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 664 больных (гг. Гродно, Кобрин, Щучин) и проведено анкетирование 118 врачей поликлиник (гг. Гродно, Гомель, Жлобин). Согласно анализу амбулаторных карт, подавляющее большинство врачей использовали недорогие препараты пропранолола, атенолола и метопролола. В то же время список  $\beta$ -адреноблокаторов, предпочтительных для назначения, согласно анкетированию врачей, включает и более дорогостоящие препараты метопролола, а также небидет, бисопролол (конкор) и бетаксолол (локрен). Среди лучших антигипертензивных веществ, имеющих в наших аптеках из бета-адреноблокаторов, в анкетах упоминались, прежде всего, эгилек (метопролол) и небилет (небиволол). На втором этапе исследования проведена оценка полученного перечня препаратов с помощью стандартной фармакоэкономической методики «минимизации затрат» (cost-minimization analysis). Обнаружено, что при АГ наиболее обоснованным экономически из бета-адреноблокаторов является назначение не только препаратов широко известного среди врачей атенолола, но и ряда препаратов метопролола, карведилола и бисопролола.

**Ключевые слова:** фармакоэпидемиология, фармакоэкономика, артериальная гипертензия, бета-адреноблокаторы, поликлиника.

The aim of the first stage of the given research was to obtain some pharmacoepidemiological data concerning the list and spread of out-patient administration of  $\beta$ -blockers used for treatment of arterial hypertension (AH). For this purpose the retrospective analysis of 664 out-patients' cards (Grodno, Kobrin, Shchuchin) has been made and the questionnaire of 118 doctors of polyclinics (Grodno, Gomel, Zhlobin) has been carried out. The review of the out-patients' cards has shown that the inexpensive preparations of propranolol, atenolol and metoprolol have been used by the overwhelming majority of the doctors. At the same time the list of the preferable  $\beta$ -blockers, made according to the questionnaire, includes some more expensive drugs such as metoprolol, nebilet, besoprolol (concor) and betaxolol (lokren). Egilok (metoprolol) and nebilet (neбиволол) have also been mentioned among the best antihypertensive drugs. At the second stage of the research the evaluation of the obtained list of the preparations has been carried out by means of a standard pharmaco-economic method of cost-minimization analysis. It has been found out that among the  $\beta$ -blockers the most economically proved for AH treatment are not only the preparations of atenolol which are widely known among the doctors, but some preparations of metoprolol, carvedilol and bisoprolol.

**Key words:** pharmacoepidemiology, pharmaco-economy, arterial hypertension,  $\beta$ -blockers, outpatient hospital.

### Введение

Как известно, за последнее десятилетие антигипертензивная терапия претерпела существенные изменения. В частности, опираясь на данные контролируемых клинических исследований, пересмотрена и уточнена роль в мировой клинической практике лечения артериальной гипертензии практически всех известных фармакологических групп гипотензивных веществ. Бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), однако, сохранили и даже упрочили своё значение для лечения артериальной гипертензии (АГ) [6, 13, 20]. Не в последнюю очередь их популярность объясняется и фармакоэкономическими факторами. Так, например, некоторые препараты таких известных среди практических врачей  $\beta$ -адреноблокаторов, как атенолол, пропранолол и метопролол относятся к сравнительно недорогим гипотензивным препаратам [4]. Мы решили проверить,

насколько совпадают мировые тенденции и имеющиеся реалии назначения отдельных представителей в-адренергических антагонистов в условиях отечественной поликлиники.

### Материалы и методы

На первом этапе данного исследования ретроспективному анализу в 1998-2004 гг. подвергнуты амбулаторные карты 664 больных с АГ I – II степени, обращавшихся в два лечебных учреждения г. Гродно (поликлиники № 1, № 2), территориальное медицинское объединение г. Кобрин и Щучинскую ЦРБ (группы I, II, III и IV, соответственно). Для обработки результатов отобраны только те пациенты, у которых диагноз АГ являлся основным. В г. Кобрине (Брестская область) и Щучинской ЦРБ просмотрены все амбулаторные карты пациентов с АГ, имеющиеся на момент исследо-

вания. В поликлиниках № 1 и № 2 производился случайный (рандомизированный) отбор заранее фиксированного числа (250 и 150, соответственно) амбулаторных карт. Изучались перечень и дозирование бета-адреноблокаторов (включая как международные (generic name), так и торговые названия, а также комбинированные препараты, включающие в качестве составного компонента бета-адреноблокатор), применяемые для лечения АГ в амбулаторных условиях. Данная работа ставила своей целью изучить перечень основных лекарств (включая торговые названия лекарств) и широту их применения в амбулаторных условиях. Поскольку лекарственное лечение и, как следствие, взгляды врачей на фармакотерапию претерпевают изменения, то полученные данные были дополнены анкетированием участковых врачей. Результаты анкетирования по поводу врачебных предпочтений в лечении АГ разделены на 2 группы (А и В). Анкетирование проведено в III квартале 2005 г. среди 64 участковых врачей 4-х поликлиник г. Гродно (группа А) и в III квартале 2006 г. среди 54 участковых врачей 3-х поликлиник гг. Гомеля и Жлобина (группа В). На заключительном этапе исследования предпринят анализ лечения АГ диуретиками и т. н. «традиционными» гипотензивными средствами с помощью стандартной фармакоэкономической методики «минимизации затрат» (cost-minimization analysis) [1].

### Результаты и обсуждение

Согласно данным амбулаторных карт, бета-адреноблокаторы, наряду с ингибиторами АПФ, являются лидерами врачебных назначений в группах I-III (см. табл. 1). Лишь в группе IV бета-адреноблокаторы уступают всем другим гипотензивным средствам, особенно ингибиторам АПФ.

Согласно результатам анализа амбулаторных карт, наиболее популярным веществом был атенолол. Он лидировал в группах I-III и был вторым (после метопролола) в группе IV (см. таблицу 2). Пропранолол занимал второе место в назначениях врачей в группах I и III, метопролол был вторым в группе II и первым в группе IV. Таким образом, в общем, лидером был атенолол (первый в трёх группах), на втором месте – пропранолол и метпролол

Таблица 1 – Врачебные предпочтения основных фармакологических групп (в %) при лечении АГ

Классы веществ	Группы больных			
	I	II	III	IV
Диуретики	11	27.5	70.6	31
Бета-адреноблокаторы	70.3	81.9	72.7	21
Антагонисты кальция	14.8	40.1	39	26
Ингибиторы АПФ	41.3	75	89	37
Прочие (включая «традиционные» средства)*	48.1	30.6	44	27

Примечание: \* гипотензивные средства разных химических групп (ГСРХГ). Структура назначений (в %) внутри основных классов антигипертензивных веществ.

Таблица 2 – Структура назначений в группе бета-адреноблокаторов

Вещества	Группы больных			
	I	II	III	IV
Пропранолол	6.8	13	48.5	4
Атенолол	29.6	43	24.2	7
Метопролол	0.5	16.7	-	10

Примечание: \* данные по структуре антагонистов кальция группы IV даны по поликлинике №2.

(лидеры в двух группах, каждый).

Эти данные практически идентичны таковым, полученным в России, поскольку атенолол также лидировал согласно данным российского исследования предпочтений врачей в назначении β-адреноблокаторов: атенолол (51.2%), пропранолол (24.3%), метопролол (15.8%), бетаксол (7.3%), бисопролол (1.4%) [3]. Аналогичные тенденции в назначениях отмечены и в других работах [2,7]. Для наглядности мы свели данные по препаратам-лидерам в таблицу (см. таблицу 3). Следует при этом учитывать, что все прочие бета-адреноблокаторы (бисопролол, небиволол и др.), приведенные в таблице под условным названием «новые» β-адреноблокаторы, представляют не одно вещество, а сумму отдельных представителей данной группы).

Таблица 3 – Лидеры предпочтений врачебных назначений среди β-адреноблокаторов

Вещество*	Источник (год исследования)		
	Исследование ПИФАГОР [2] (2002 г.)**	Хохлов и соавт. [8] (2003 г.)**	Данные нашего исследования (1998-2004 гг.)
1. Пропранолол	20 (4)	24.3 (2)	18.1 (2)
2. Атенолол	31 (1)	51.2 (1)	25.9 (1)
3. Метопролол	26 (2)	15.8 (3)	6.8 (3)
Прочие («новые» β-адреноблокаторы)	23 (3)	8.7 (4)	0.5 (4)

Примечания: \* включая все торговые названия; \*\* в процентах; \*\*\* в скобках указано место, согласно популярности по количеству групп.

Из таблицы видно, что данные по двум препаратам – лидерам по частоте назначений (пропранололу и атенололу) близки к предпочтениям российских врачей. Чётко видна обратная зависимость между предпочтениями врачей к назначению наиболее старого представителя группы – пропранолола, с одной стороны, и более новых представителей группы («прочие»), с другой стороны. Согласно результатам, собранным в поликлинике, наши врачи более консервативны, чем российские, поскольку у них был наибольший процент назначения пропранолола и наименьший – «новых» β-адреноблокаторов. Другими словами, наши врачи «запаздывают» с расширением арсенала новых препаратов этой группы. Хотя, согласно современным данным бета-адреноблокаторы достаточно гетерогенная группа и вся терапия АГ не может быть построена на одном или даже трёх представителях этой группы. Так, существенные фармакокинетические и фармакодинамические различия между отдельными β-АБ позволяют полагать, что более современные β<sub>1</sub>-селективные липофильные β-АБ могут быть гораздо эффективнее атенолола [5]. В частности, бисопролол не только не уступает по своему антигипертензивному действию другим β-АБ, но по ряду показателей превосходит их. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании **BISOMET** было показано, что бисопролол сопоставим с метопрололом по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на уровень систолического АД и ЧСС при физической нагрузке. Таким образом, бисопролол оказался предпочтительнее метопролола при лечении АГ, в особенности, у пациентов с гипер-

симпатикотонией [5, 16]. В исследовании *BIMS* сравнивалась антигипертензивная эффективность бисопролола и атенолола у курильщиков. Бисопролол и атенолол оказались эффективными в 80 и 52% случаев, соответственно [5, 9]. Согласно результатам предпочтений основных классов антигипертензивных веществ, в анкетах группы А процент врачей, предпочитающих данный класс был следующий: ингибиторы АПФ (67.2) > β-адреноблокаторы (29.7) > диуретики (1.6) > антагонисты кальция (1.5). Практически те же результаты получены в группе В: ингибиторы АПФ (81.5) > β-адреноблокаторы (33.3) > диуретики (29.6) > антагонисты кальция (20.4). Таким образом, согласно анкетированию, β-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ, несомненно, являются двумя наиболее популярными, как в амбулаторных назначениях, так и в представлениях врачей, классами антигипертензивных средств. β-адреноблокаторы, как класс антигипертензивных веществ, уступая в анкетировании ингибиторам АПФ – лидерам предпочтений врачей обеих групп (соответственно, 29.7% и 33.3%), опережали диуретики (1.6% и 29.6%, соответственно) и антагонисты кальция (1.5% и 20.4%, соответственно). Эти результаты практически идентичны одному из последних российских фармакоэпидемиологических исследований, где ингибиторы АПФ также наиболее часто использовались больными (50%); доля β-адреноблокаторов – 26%; диуретиков – 34%; антагонистов кальция – 24% [3]. При ответе на вопрос о трёх наиболее часто прописываемых веществах при АГ отмечены 19 представителей всех четырёх основных классов антигипертензивных веществ, однако препараты ингибиторов АПФ также лидируют в группах А и В (соответственно, 27.1% и 66.6%). В группе анкетированных А упомянуты 3 представителя β-адреноблокаторов (в скобках отмечен процент врачей, выбравших препарат): эгилок = атенолол (19.4%) и метопролол (16.7%). В группе В отмечены 4 вещества, но бесспорный лидер – метопролол (37.8%) и его препараты эгилок (7.4%) и корвитол (2.7%). С огромным отрывом второе место занимает атенолол (7.4%). Упомянуты также небилет (небиволол) и бисопролол (по 2.7%). При этом вопрос о препаратах из группы β-адреноблокаторов, предпочтительных для назначения, дал принципиально сходную картину в обеих группах анкетированных – лидерство препаратов метопролола и атенолола (см. таблицу 4).

В первую десятку своеобразных «золотых стандартов» антигипертензивного лечения, имеющих в наших аптеках, в группе А вошли (в скобках указан процент врачей, отметивших препарат): эгилок (26.6), небилет (10.9), конкор (7.8). В группе В в десятке лидеров были эгилок (29.6) и метопролол (11.1). Таким образом, в последние годы проявилась положительная тенденция расширения списка β-адреноблокаторов. Можно предположить, что этой тенденции противостоит, кроме присущего многим врачам консерватизма в назначениях лекарств, также и опасение, что «новые» β-адрено-

Таблица 4 – Структура врачебных предпочтений среди β-адреноблокаторов в группах А и В\*

β-адреноблокаторы			
под международным названием*		под конкретным торговым названием	
Группа А	Группа В	Группа А	Группа В
12.5%	55.4%	87.5% (44.6%)	
		Атенолол** 33.3%	17.6%
		Метопролол** 25%	32.4%
		Небилет 15.3%	12.2%
		Эгилок 12.8%	17.6%
		Сердол 10.2%	13.5%
		Бисопролол** -	4.1%
		Локрен 1.7%	-
		Конкор 1.7%	-
		Пропранолол** -	2.7%
		Анаприлин -	1.3%
		Карведилол -	1.3%

Примечания: \* т. е. врач ориентировался сугубо на международное название вещества и не выделял какой-либо отдельный препарат;  
\*\* название препарата совпадает с международным названием.

локаторы излишне дорогостоящи. Для выяснения обоснованности подобных опасений мы провели оценку лечения АГ всеми доступными в РБ в настоящее время препаратами β-адреноблокаторов с помощью фармакоэкономической методики «минимизации затрат» (см. таблицу 5). Как известно, фармакоэкономические методы исследования являются обязательным и чрезвычайно важным (учитывая пожизненность лечения) компонентом комплексного подхода к фармакотерапии АГ за рубежом [4, 10-12, 17].

Приведенные в таблице 5 данные для удобства анализа их можно чисто условно подразделить на три группы: 1) «дешёвые» (стоимость лечения – до 5\$ в месяц); 2) «средней ценовой категории» (5-10\$); 3) «дорогостоящие» (свыше 10\$). В соответствии с таким делением в первую категорию («дешёвые») попадают все препараты пропранолола и атенолола, два из трёх, имеющихся на рынке препарата бисопролола, два из шести препаратов карведилола и четыре из шести препаратов метопролола. Во вторую категорию вошли различные препараты карведилола, метопролола, бисопролола, бетаксолола и небиволола, кроме карведила (карведилол), дилатренда (карведилол) и небилета (небиволол), которые относятся к категории «дорогостоящие» (см. таблицу 5). Данные таблицы объясняют необычайную популярность атенолола. Причина очевидна – рекордная дешевизна лечения АГ атенололом, особенно препаратами белорусского производства (всего 0.3-0.4\$ в месяц). Препараты пропранолола проигрывают атенололу и по цене, и по удобству применения (атенолол, в отличие от пропранолола, назначается 1 раз в день). Обращает на себя внимание, что в настоящее время существует реальная альтернатива пропранололу и атенололу, т. е. ряд препаратов метопролола, карведилола и бисопролола вполне приемлемы для пациента по ценовому фактору (см. таблицу 5). Даже препарат одного из самых новых и дорогостоящих β-адреноблокаторов, а именно, небиволола – небикард вполне приемлем по цене для многих пациентов, поскольку стоимость лечения им меньше широко известного врачам небилета в три раза.

Таблица 5 – Оценка бета-адреноблокаторов\* с помощью методики «минимизации затрат»

Препарат*	Содержание вещества (мг) в одной таблетке	Число таблеток содержащее СТД**	Цена упаковки (US\$)***	Число таблеток в упаковке	Цена одной таблетки (US\$)***	Стоимость курса лечения на месяц (30 дней)
Анаприлин (Борисовский ЗМП РУП) ( <b>пропранолол</b> )	40	6	0.2	50	0.004	0.72
Анаприлин (Здоровье) ( <b>пропранолол</b> )	40	6	0.3	50	0.006	1.08
Анаприлин (Лексредства ОАО) ( <b>пропранолол</b> )	40	6	0.2	30	0.006	1.08
<b>Атенолол</b> (Махpharma)	50	1	0.5	28	0.02	0.6
<b>Атенолол</b> (Intas)	100	0.5	0.4	14	0.03	0.45
<b>Атенолол</b> (Labormed)	100	0.5	0.8	20	0.04	0.6
<b>Атенолол</b> (Oxford)	100	0.5	0.6	28	0.02	0.3
<b>Атенолол</b> (Balkanpharma)	50	1	0.7	30	0.02	0.7
<b>Атенолол</b> (Фармлэнд)	100	0.5	0.8	20	0.04	0.6
<b>Атенолол</b> (Борисовский ЗМП РУП)	100	0.5	0.8	30	0.03	0.4
<b>Атенолол</b> (Синтез ОАО)	100	0.5	0.5	30	0.02	0.3
<b>Атенолол</b> (Nucomed)	50	1	1.2	30	0.04	1.2
Бисокард ( <b>бисопролол</b> )	10	1	4.9	30	0.2	4.9
<b>Бисопролол</b> (Махpharma)	10	1	3.5	28	0.13	3.8
Дилатренд ( <b>карведилол</b> )	25	1	18.1	30	0.6	18.1
Карведилол-МИК ( <b>карведилол</b> )	25	1	3.1	30	0.1	3.1
<b>Карведилол</b> (карвидил)	25	4	5.3	28	0.2	24.0
Кардивас ( <b>карведилол</b> )	25	1	5.7	30	0.2	5.7
Карвелэнд ( <b>карведилол</b> )	25	1	4.0	30	0.13	4.0
Конкор ( <b>бисопролол</b> )	10	1	13.4	50	0.3	8.0
Локрен ( <b>бетаксолол</b> )	20	1	8.0	28	0.3	8.0
Метокард ( <b>метопролол</b> )	100	2	1.5	30	0.05	3.0
<b>Метопролол</b> (Киевмедпрепараты)	100	2	1.1	30	0.03	1.8
<b>Метопролол</b> (Polfa)	50	4	1.3	30	0.04	5.2
<b>Метопролол</b> (Новамедика)	50	4	1.3	30	0.04	5.2
Небикард ( <b>небиволол</b> )	5	1	11.0	50	0.2	6.7
Небилет ( <b>небиволол</b> )	5	1	10.2	14	0.7	21.9
Сердол ( <b>метопролол</b> )	100	2	0.9	20	0.04	2.4
Таллитон ( <b>карведилол</b> )	25	1	8.4	28	0.3	9.1
Эгилек ( <b>метопролол</b> )	100	2	3.3	60	0.06	3.3

Примечания: \* препараты, присутствующие на 1. 01. 2008 года на фармацевтическом рынке Беларуси; \*\* СТД – средняя терапевтическая доза, согласно международным стандартам лечения АГ [8, 14, 15, 18, 19]; \*\*\* указана средняя отпускная цена упаковки [Темагический выпуск для фармацевтов, провизоров и руководителей медицинских учреждений №251]; расчёт сделан согласно курсу Национального банка РБ (1 US\$ = 2150 BY руб.) на 19.10.2007 г.

## Выводы

1. Согласно данным анализа амбулаторных карт врачи поликлиник предпочитали назначать наиболее дешёвые представители β-адреноблокаторов, в частности, препараты пропранолола и атенолола.

2. Согласно данным анкетирования врачей, известностью пользовались и другие β-адреноблокаторы, причём лучшими считались препараты метопролола и небиволола (небилет).

3. Для лечения АГ фармакоэкономическая методика «минимизации затрат» позволяет отнести ряд препаратов метопролола, карведилола и бисопролола к вполне приемлемым для пациента по ценовому фактору.

4. Наиболее выгодными, с точки зрения методики «минимизации затрат», из группы β-адреноблокаторов были препараты атенолола производства РБ.

5. Сравнительно недорогой препарат небиволола – небикард может быть фармакоэкономически оправданной альтернативой небилету.

## Литература

1. Авксентьева, М. В. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М. В. Авксентьева [и др.]; - Москва: Ньюдиамед, – 2000. – 80 с.

2. Захаревич, О. А. Фармакоэпидемиологическое исследова-

ние приверженности врачей к назначению гипотензивных лекарственных средств / О. А. Захаревич, М. В. Леонова // Качественная клиническая практика. – 2001. - № 1. – С. 61-64.

3. Леонова, М. В. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии (ПИФА-ГОР) / М. В. Леонова, Д. Ю. Белоусов // Качественная клиническая практика. – 2002. - №3. – С. 1-9.

4. Остроумова, О. Д. Фармакоэкономические аспекты лечения артериальной гипертонии / О. Д. Остроумова, В. И. Мамаев // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 6. – С. 1-21.

5. Подзолков, В. И. Бета-адреноблокаторы: взгляд XXI века / В. И. Подзолков, К. К. Осадчий // Русский медицинский журнал. – 2006. – т. 14. -№ 10 – С. 737-742.

6. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2004 (приложение). – С. 1–19.

7. Шварц, Ю. Г. Амбулаторное лечение артериальной гипертонии. Мнения врачей, назначения и реальное потребление антигипертензивных препаратов / Ю. Г. Шварц, Е. А. Наумова // Клиническая фармакология и терапия. – 2000. - № 4. – С. 19-21.

8. Brunton, L. Laurence. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / L. Laurence Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. – 11<sup>th</sup> Ed. – N. Y.: McGraw-Hill, 2006. – 2021 P.

9. Buhtel, F. R. Smoking status and cardioselective beta-blockade antihypertensive therapy: the Bisoprolol International Multicentre Study (BIMS) / F. R. [et al.] // J. Hypertens. - 1986. - №4. – P. 144–146.

10. Bulpitt, C. J. Cost-effectiveness of the treatment of hypertension / C.J. Bulpitt, A.E. Fletcher // Clin. Exp. Hypertens. – 1993. –Vol. 15, № 6. – P. 1131–46.

11. Long-term cost-effectiveness of various initial monotherapies for mild to moderate hypertension / J.T. Edelson [et al.] // JAMA. – 1990, № 19. – P. 407–13.

12. Elliott, W. J. Cost-effectiveness of arterial hypertension / W. J. Elliott // Postgrad. Med. – 1996, № 99. – P. 241–52.

13. 2003 European Society of Hypertension –European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 2, № 6. – P. 1011–53.

14. Gerd, Herold. Medycyna wewnietrzna. Herold Gerd [et al] – 4<sup>th</sup> Ed. –Warszawa: Wydawnictwo lekarskie PZWL, 2007. – 1169 S.

15. Green, G.B. The Washington Manual™ of Medical Therapeutics / G.B.Green [et al] - 31<sup>st</sup> Ed. – N.Y.: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. – 766 P.

16. Haasis, R. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET) / R. Haasis, H. Bethge // Eur. Heart. J. – 1987 - № 8. - 103–113.

17. Hilleman, D. E. Cost-minimization analysis of initial antihypertensive therapy in patients with mild-to-moderate essential diastolic hypertension / D. E. Hilleman [et al.] // Clin. Ther. - 1994, Vol. 16, № 1. – P. 88–102.

18. Moser, M. Clinical Management of Hypertension / M. Moser. - 2<sup>nd</sup> ed. – N. Y.: PCI, 1997. –192 P.

19. Monthly Prescribing Reference. – N.Y.: 2007 - № 4. - P. 3-33.

20. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension. – 2003. – Vol. 42 – P. 1206–1252

Поступила 24.01.08