

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В XXI ВЕКЕ: КОНЕЦ ЭПОХИ ИЛИ НАЧАЛО БЕССМЕРТИЯ? ВЗГЛЯД РЯДОВОГО КАРДИОЛОГА

Л.Н. Малай

Медико-санитарная часть УФСБ России по Хабаровскому краю, 680 000 Хабаровск, ул. Фрунзе, 123, 55

Бета-адреноблокаторы в XXI веке: конец эпохи или начало бессмертия? Взгляд рядового кардиолога

Л.Н. Малай

Медико-санитарная часть УФСБ России по Хабаровскому краю, 680 000 Хабаровск, ул. Фрунзе, 123, 55

Обсуждается правомочность применения β -адреноблокаторов (БАБ) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Анализируются результаты основных исследований с использованием БАБ (LIFE, ASCOT и др.). Рассматривается роль симпатно-адреналовой системы у пациентов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Обосновывается точка приложения действия и прогноз клинической эффективности БАБ. Представлен обзор данных литературы о клинической целесообразности применения селективного β_1 -адреноблокатора метопролола сукцината (Беталок ЗОК) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: бета-блокаторы, метопролол, сердечно-сосудистые заболевания.

РФК 2008;4:85-89

Beta-adrenoblockers in XXI century: epoch end or immortality beginning? A view of ordinary cardiologist

L.N.Malay

Medical and Sanitary Unit of Federal Security Service on Khabarovsk Territory, Frunze 123, 55, Khabarovsk, 680000 Russia

Usage of β -blockers (BB) for treatment of patients with cardiovascular diseases is discussed. Results of the basic clinical trials with BB (LIFE, ASCOT, etc.) are analyzed. The role of sympathetic system in different stages of cardiovascular continuum as well as forecast of BB clinical efficacy is surveyed. Author presents a review of data about selective β_1 -blocker, metoprolol succinate (Betalok ZOK), in patients with cardiovascular diseases.

Key words: beta-blockers, metoprolol, cardiovascular diseases.

Rational Pharmacother. Card. 2008;4:85-89

Автор, которому следует направлять корреспонденцию (Corresponding author): E-mail: lmalay@rol.ru

Ключом ко всякой науке является вопросительный знак.

О. Де Бальзак

Бета-адреноблокаторы (БАБ) знали периоды таких небывалых взлетов и катастрофической критики, как ни один другой класс современных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, в 1988 г. при вручении премии Джеймсу Блэку за открытие и внедрение в клиническую практику БАБ Нобелевский комитет отметил, что БАБ явились «...самым большим прорывом в фармации лечения болезней сердца со времен открытия дигиталиса 200 лет назад» (цит. по [7]). А в 2007 г. L. N. Lindholm и H. A. Bradley [11] и [18] отмечают, что БАБ – самый переоцененный и неэффективный класс лекарственных препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ), отошедший в четвертый эшелон средств для лечения АГ [10, 39].

Кампания против БАБ порождает сомнения у практических врачей, успешно применявших эти препараты многие годы. Как говорил Анатолий Франс, «наука непогрешима, но ученые часто ошибаются». Попробуем «отделить зерна от плевел».

Применение БАБ: за и против

К началу XXI века БАБ имели четко очерченные показания к клиническому применению. Эффективность применения БАБ доказана при следующих состояниях: АГ; ишемической болезни сердца (ИБС), стабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда (ИМ), состоянии после коронарного шунтирования; хронической сердечной недостаточности (ХСН) и бессимптомной дисфункции левого желудочка; фиб-

рилляции / трепетании предсердий; мигрени; кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода и некоторых других, в том числе гипертрофической кардиомиопатии, состоянии после оперативного вмешательства, АГ у беременных.

Также были хорошо известны и негативные эффекты классических БАБ – как сердечные (брадикардия, атриовентрикулярные блокады, гипотония, снижение сердечного выброса), так и несердечные (способность вызывать бронхообструкцию, спазм периферических сосудов, ухудшать чувствительность тканей к инсулину) [7].

Так называемые «новые и дорогие» препараты – блокаторы компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)] и блокаторы кальциевых каналов (БКК) – долгое время не могли доказать свое превосходство над «старыми и дешевыми» – диуретиками и БАБ. В частности, достаточно долго в литературе обсуждались результаты исследования ALL-HAT, согласно которым диуретик хлорталидон, не уступая ингибитору АПФ лизиноприлу и БКК амлодипину в плане предупреждения «больших» сердечно-сосудистых осложнений (ССО), по некоторым позициям даже превосходил «новые» препараты [2].

И вот, наконец, победа «нового» над «старым» в исследованиях LIFE и ASCOT [12, 13] была одержана. Одним из ее результатов стали достаточно быстро сделанные предложения о немедленном выводе БАБ из

первого ряда средств для лечения АГ. Споры нет, оба эти исследования крайне важны и относятся к основополагающим при определении современной тактики лечения АГ. Однако речь, во-первых, идет только о неосложненной АГ (без сочетания с ИБС и ХСН); а во-вторых, о сравнении комбинаций ателолол + гипотиазид и лозартан + гипотиазид в исследовании LIFE, а также ателолол + гипотиазид и периндоприл + амлодипин в исследовании ASCOT. В результате, по большинству ССО комбинация ателолола с гипотиазидом проиграла и главные отличия были в частоте мозговых инсультов (МИ) и возникновении новых случаев сахарного диабета (СД) [7].

Какие же выводы можно сделать на основании этих исследований и мета-анализов?

1. Комбинация ателолола с гипотиазидом меньше, чем другие комбинации антигипертензивных средств, снижает риск МИ и чревата большим риском СД.

2. Не следует применять ателолол (и особенно его комбинацию с гипотиазидом) в лечении неосложненной АГ.

3. Эффекты ателолола не надо автоматически переносить на все БАБ. В.И. Маколкин [5] справедливо указывает, что «на основании имеющихся исследований, совершенно нецелесообразно применять при лечении АГ такие БАБ, как пропранолол, пиндолол, окспренолол, ателолол. Это утверждение ни в коей мере не должно относиться к метопрололу сукцинату (тем более что имеется доказательная база в виде исследования MAPHY). В связи с этим утверждение, что при лечении АГ «наступил конец эры БАБ», совершенно преждевременное».

4. Вряд ли стоит обсуждать влияние монотерапии на сердечно-сосудистый риск (ССР) у больных АГ, когда все рекомендации призывают нас к комбинированному лечению.

Подобный взвешенный подход применялся при подготовке новой редакции Европейских рекомендаций по лечению АГ [21]. Показанием к предпочтительному применению БАБ (не ателолола и не коротко действующих форм препаратов) является сочетание АГ со следующими состояниями: стенокардией напряжения, перенесенным ИМ, ХСН, тахиаритмией, беременностью, глаукомой.

При этом указаны не только традиционные ограничения к применению БАБ – бронхообструкция и периферический атеросклероз, – но и метаболический синдром и нарушенная толерантность к глюкозе [4].

Таким образом, при неосложненной АГ применение БАБ мало обоснованно, но при осложнениях (ИБС и ХСН) они должны оставаться одним из обязательных компонентов комплексной медикаментозной терапии.

БАБ и симпато-адреналовая система

Основным эффектом БАБ является блокада действия катехоламинов на адренергические рецепторы. Именно это действие определяет большинство лечебных эффектов классических БАБ. Поэтому важно понимать состояние симпато-адреналовой системы (САС) на разных этапах развития АГ для оценки клинической эффективности БАБ [7]. Роль САС при ССЗ может быть хорошей, плохой и ужасной. Характеристика этих трех «лиц» САС при ССЗ представлена на схеме (рис. 1).

Хорошие свойства САС позволяют поддерживать состояние компенсации и способны помочь организму при любом типе стресса. Адаптационные свойства САС максимально выражены у здоровых лиц и у больных с неосложненной АГ. Именно поэтому у данной категории пациентов не удалось доказать положительные эффекты БАБ.

Плохие (деадаптационные) свойства САС стиму-

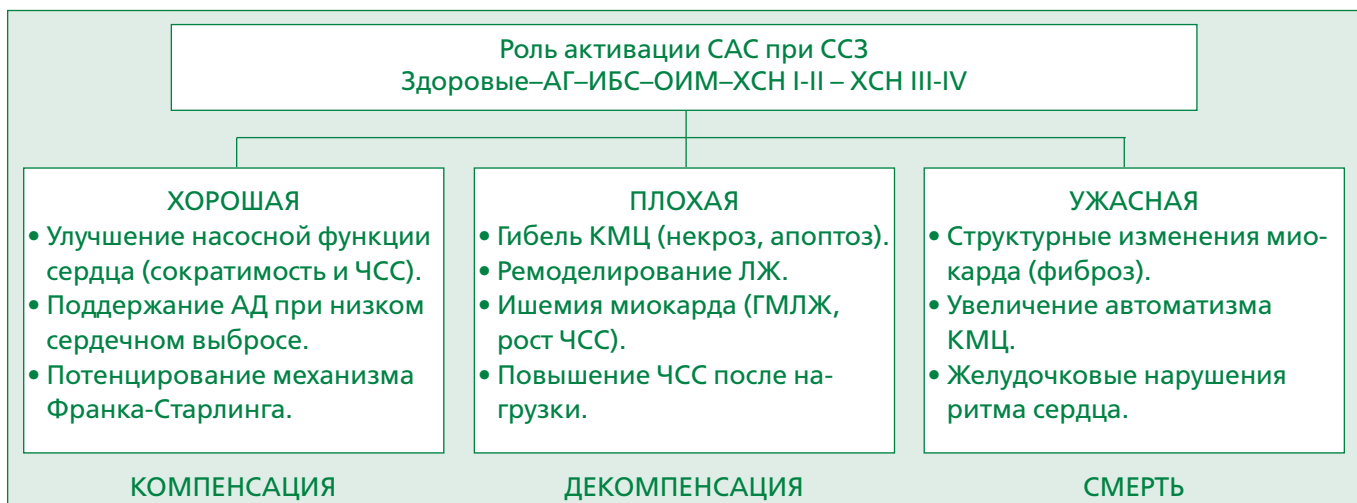


Рисунок 1. Характеристика “лиц” симпатоадреналовой системы при ССЗ

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; КМЦ кардиомиоциты, ЛЖ – левый желудочек, ГМЛЖ – гипертрофия миокарда ЛЖ.

лируют развитие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и ишемии миокарда. В итоге это приводит к усилению некроза и апоптоза кардиомиоцитов и необратимому ремоделированию сердца. Эти свойства САС начинают проявляться у больных с ИБС, усиливаются после перенесенного ИМ, достигая максимума у пациентов с ХСН. Необходимо отметить, что у больных после ИМ эффект БАБ выражен тем сильнее, чем активнее протекает процесс ремоделирования и чем больше проявления ХСН.

Наконец, ужасная роль хронической гиперактивации САС заключается в росте эктопической активности кардиомиоцитов на фоне фиброза миокарда, что сопровождается появлением фатальных аритмий. Блокада этих эффектов у больных с постинфарктным кардиосклерозом объясняет снижение риска внезапной смерти больных после ИМ и при ХСН.

Таким образом, все проблемы по применению БАБ ограничиваются больными с неосложненной АГ. При движении по сердечно-сосудистому континууму доказательств успехов БАБ становится все больше, и при ХСН они становятся незаменимыми средствами лечения [7], хотя еще 10 лет назад назначение БАБ пациентам с тяжелой ХСН считалось бы грубейшей ошибкой.

Среди кардиоселективных БАБ, в первую очередь, целесообразно назначать те, в отношении которых существует серьезная доказательная база [9]. Таким требованиям, в первую очередь, отвечает метопролол сукцинат CR/XL (Беталок ЗОК, Astra-Zeneca) (табл. 1).

Артериальная гипертензия

В исследовании MAPHY (Metoprololi Atherosclerosis Prevention in Hypertensives Study) метопролол изучали в качестве средства вторичной профилактики у лиц с АГ. В работу были включены 3234 пациента, половина из которых получала метопролол в средней дозе 174 мг/сут, половина – плацебо. Больным обеих групп при необходимости в качестве сопутствующей терапии добавляли тиазидные диуретики. Наблюдение продолжалось, в среднем, 5 лет. Риск новых ССО и общая смертность были значительно ниже в группе метопро-

лола. Особенно выраженную разницу наблюдали в числе случаев смерти от сердечно-сосудистых причин ($p<0,005$), коронарной смерти ($p=0,04$), смерти от инсульта ($p=0,04$). Интересно, что лечение метопрололом нивелировало отрицательное воздействие курения на сердечно-сосудистую систему: среди курящих больных смертность от сердечно-сосудистых причин в группе метопролола была достоверно ниже [8].

Ишемическая болезнь сердца

БАБ высокоэффективны в лечении стенокардии напряжения. Они повышают толерантность к физической нагрузке, уменьшают или полностью устраняют эпизоды ишемии миокарда, как болевые, так и бессимптомные. В настоящее время БАБ считают обязательным компонентом терапии таких больных (при отсутствии противопоказаний к их назначению) с целью профилактики ИМ и улучшения выживаемости. Четких приоритетов при выборе конкретного БАБ у больных со стабильной стенокардией напряжения нет. По-видимому, основной довод (кроме способности уменьшать ЧСС) в пользу того или иного препарата – хорошая его переносимость и возможность назначения 1 раз в сутки [8]. Таким требованиям отвечают селективные БАБ, в том числе и Беталок-ЗОК (IMAGE Study Group).

Пациентам с ИБС, в том числе перенесшим ИМ, следует назначать БАБ с доказанным влиянием на основные клинические исходы: летальность; возникновение рецидивов ИМ и ранней постинфарктной стенокардии, желудочковых аритмий. К таким БАБ можно отнести, в первую очередь, тимолол, пропранолол, карведилол и метопролол. Поскольку первые два препарата не обладают свойствами, желательными для длительной терапии, а карведилол является неселективным БАБ, то метопролол (в форме оригинального препарата – тартрата или сукцината) – единственный кардиоселективный БАБ, имеющий показания к применению при вторичной профилактике ИМ (HINT, GMT, TIMI II B, SMT) [16, 22].

Лечение БАБ в постинфарктном периоде позволяет ежегодно сохранить 1,2 жизни на каждые 100 больных. Частота повторных ИМ в течение года снижается на 0,9

Таблица 1. Основные исследования, в которых применялся препарат метопролола (тартрат или сукцинат)

Исследования	Количество больных в исследовании	Группа больных	Доза
STOP-2	6614	АГ	100 мг
STOP	1627	АГ	100 мг
MAPHY	3234	АГ	50-150 мг
HAPHY	6569	АГ	200 мг
MIAMI	5778	После ИМ	50-200 мг
GMT	1395	После ИМ	200 мг
MERIT-HF	3991	ХСН	12,5-200 мг
BCAPS	793	Атеросклероз	25 мг
ELVA	92	Атеросклероз	100 мг

на 100 пациентов. При ретроспективном анализе исследования The Cooperative Cardiovascular Project с включением более 200 тыс. больных после перенесенного ИМ выяснилось, что назначение БАБ позволяет снижать смертность независимо от возраста, расовой принадлежности, наличия заболеваний легких, сахарного диабета, величины АД, фракции выброса ЛЖ, ЧСС, функции почек и характера лечения на госпитальном этапе (включая реваскуляризацию миокарда) [8].

Раньше считали, что наличие относительных противопоказаний у некоторых пациентов может препятствовать назначению БАБ. В соответствии с новыми данными (а также на основании собственного опыта) можно утверждать, что польза от назначения БАБ в постинфарктном периоде (снижение смертности и частоты повторных ИМ) может превышать возможный риск даже у больных с СД 1-го типа, ХОБЛ, тяжелым атеросклерозом артерий нижних конечностей, увеличением интервала PR до 0,24 с и умеренной левожелудочковой недостаточностью. Безусловно, такие пациенты требуют пристального наблюдения и отмены или уменьшения дозы препарата в случае развития побочных эффектов [8].

Сердечная недостаточность

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование MERIT-HF было посвящено изучению эффективности Беталока ЗОК у пациентов с ХСН II – IV функционального класса (ФК) по NYHA и фракцией выброса (ФВ) меньше 40% [15, 16, 20]. В исследование был включен 3991 пациент. Средняя ФВ составила 28%. Большинство больных получали сопутствующую терапию диуретиками, ингибиторами АПФ и дигоксином. Наблюдение продолжалось один год. Пациенты были рандомизированы в группы стандартной терапии вышеперечисленными препаратами + метопролол сукцинат CR/XL и стандартной терапии + плацебо. Средняя доза метопролола сукцината составила 159 мг. Исследование было прекращено досрочно, так как в группе метопролола общая смертность снизилась на 34% ($p=0,0062$), частота внезапной смерти – на 41% ($p=0,0002$), смерти вследствие прогрессирования ХСН – на 49% ($p=0,0023$). Особенно важно, что эффективность метопролола сукцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия АГ или СД. У больных ХСН III и IV ФК по сравнению с больными ХСН II ФК по классификации NYHA была отмечена даже несколько большая эффективность препарата.

Атеросклероз

К настоящему времени проведены работы, в которых доказывается наличие антиатеросклеротического эффекта Беталока ЗОК: BCAPS и ELVA [14, 22]. В обоих

исследованиях Беталок ЗОК (в дозе 25 и 100 мг/сут) в комбинации со статинами, назначенный пациентам с гиперхолестеринемией и признаками атеросклероза коронарных и церебральных артерий, продемонстрировал существенное замедление утолщения комплекса интима-медия каротидной артерии через 1 и 3 года терапии. Представленные результаты являются первым клиническим доказательством дополнительного антиатеросклеротического эффекта метопролола сукцината у пациентов, получающих лечение статинами [3, 9].

Антиаритмическое действие

Результаты исследования MERIT-HF показали, что метопролол замедленного высвобождения существенно уменьшает число эпизодов фибрилляции предсердий (ФП) и желудочковых аритмий, снижая риск внезапной смерти у больных с ХСН после перенесенного острого ИМ. В.Ю. Мареев и Г.Н. Арболишвили [6] делают следующие выводы:

1. БАБ должны применяться у всех больных ХСН, не имеющих противопоказаний, обычных для этого класса лекарств. Это особенно важно в плане уменьшения числа желудочковых нарушений ритма и риска внезапной сердечной смерти.

2. Положительное влияние амиодарона на прогноз постинфарктных больных выражается лишь в присутствии БАБ, которые остаются основной группой препаратов для снижения риска внезапной и сердечно-сосудистой смерти при постинфарктной дисфункции ЛЖ.

3. При выраженной декомпенсации ХСН (III – IV ФК) применение амиодарона может быть чревато ухудшением прогноза и увеличением риска смерти (у БАБ наоборот).

4. Несмотря на очевидное положительное влияние на риск внезапной смерти, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) – это не замена антиаритмической терапии, а эффективное дополнение к ней. Снижение риска смерти при постановке ИКД наблюдалось лишь у больных, получавших одновременно терапию БАБ.

БАБ и углеводный обмен

Метаболическая нейтральность является важным аргументом при выборе препарата для длительного лечения ССЗ. Одной из основных причин ухудшения прогноза, по данным исследования ASCOT, является увеличение риска СД у больных АГ, получающих атенолол (в большинстве случаев в комбинации с тиазидным диуретиком).

В течение длительного времени врачи избегали назначения БАБ в качестве гипотензивных препаратов у больных СД. Однако в настоящее время установлено, что СД 2-го типа не является противопоказанием к назначению БАБ. Напротив, в крупномасштабном исследовании по профилактике ССО при СД (UKPDS) уста-

новлено, что назначение атенолола и каптоприла в качестве гипотензивных препаратов было одинаково эффективным в отношении снижения риска ССО, а определяющим фактором была адекватность контроля уровня АД [4].

БАБ и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Применение БАБ при ХОБЛ ограничивается возможным развитием бронхоспазма. В ранних исследованиях неселективные БАБ назначали для лечения кардиальной патологии в очень высоких дозах, в результате чего возникали такие побочные эффекты, как бронхоспазм, утомляемость, депрессия. Поэтому врачи стали избегать назначения БАБ при малейшем упоминании о наличии у пациента обструктивных нарушений. В дальнейшем, однако, было показано, что кардиоселективные БАБ в средних дозах не вызывают побочных реакций [1].

Побочные эффекты

Об истинной частоте таких побочных действий БАБ, как нарушение половой функции, усталость, де-

прессия, дает представление выполненный недавно метаанализ. В него вошли данные 15 крупных исследований, которые отвечали строгим методическим требованиям и включали более 35 000 больных. Оказалось, что применение БАБ существенно не влияло на ежегодный риск появления симптомов депрессии. БАБ вызывали незначительное, хотя и статистически значимое, увеличение риска усталости (18 случаев на 1000 пролеченных больных в год) и частоты нарушений половой потенции (5 случаев на 1000 пролеченных больных в год). В этом же исследовании было показано, что применение селективных БАБ значительно реже сопровождается побочными эффектами по сравнению с неселективными [8].

Заключение

На основании данных литературы и 12-летнего собственного опыта автора можно сделать вывод о том, что БАБ имеют достойное настоящее и прекрасное будущее. Наряду с открытием и внедрением в широкую практику ингибиторов АПФ и статинов, БАБ по праву остаются основным и незаменимым компонентом комплексной терапии ССЗ.

Литература:

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмонологические взаимоотношения. Сердце 2007;6(6):305-9.
2. Бойцов С.А. Закончились ли страсти по β -адреноблокаторам? Сердце 2007;5(6):250-3. Затеищikov Д.А., Данковцева Е.Н. -адреноблокаторы в современной кардиологии: метопролола сукцинат. Кардиология 2007;(8):87-92.
3. Карпов Ю.А. Европейские рекомендации по артериальной гипертензии 2007 г.: β -блокаторы остались в первой пятерке. РМЖ 2007; 15(20):1-6.
4. Маколкин В.И. Значение β -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии. Врач 2007;(1):70-74.
5. Мареев В.Ю. Возможно ли успешное предотвращение внезапной смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью и дисфункцией левого желудочка. Препараты или аппараты? Кардиология 2004;(12):4-15.
6. Мареев В.Ю., Арболишвили Г.Н. Проблемы и перспективы β -адреноблокаторов в XXI веке: возможные позиции небиволола. Сердце 2007;6(5):240-249.
7. Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н. Бета-адреноблокаторы. В: Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., редакторы. Кардиология. Национальное руководство М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. С. 377-395
8. Терещенко С.Н., Косицына И.В., Джаиани Н.А. Все ли мы знаем об особенностях метопролола в лечении ишемической болезни сердца? Кардиология 2005;(4):98-101.
9. Bangalore S., Messerli H.F., Kostis J.B., Pepine C.J. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. J Am Coll Cardiol 2007;50 (7):563-72.
10. Bradley H.A., Wiysonge C.S., Volmink J.A. et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2006;24 (11):2131-41.
11. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
12. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005;366:895-906.
13. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L. et al. Low dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). Circulation 2001;103:1721-6.
14. Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). JAMA 2000;283:1295-302.
15. Janosi A., Ghali J.K., Herlitz J. et al. Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. Am Heart J 2003; 146(4):721-8.
16. Karatzas N.B., Leer J. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension: morbidity results from the MAPHY Study. Hypertension 1991; 17:579-88.
17. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005;366:1545-53.
18. Riccio C., Caracciolo M.M., Abrignani M.G. Editorial comment on the British guideline for arterial hypertension, 2006: "Hypertension: management of hypertension in adults in primary care partial update". Monaldi Arch Chest Dis 2006;66(4):238-40.
19. The MERIT-HF investigators. Effect of metoprol CR/XL in chronic heart failure: Metoprol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353:2001-7.
20. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 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;28 (12):1462-536.
21. Wiklund O., Hulthe J., Wikstrand J. et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. Stroke 2002;33:572-7.