

ЧТО ОБЕСПЕЧИВАЕТ КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОПРОЛОЛА?

Э.В. Кулешова*

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.
197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Что обеспечивает клиническую эффективность метопролола?

Э.В. Кулешова*

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Обсуждается связь различных солей метопролола (тарtrate, сукцината и фумарата) и его лекарственных форм (с немедленным, контролируемым и замедленным высвобождением препарата) с клинической эффективностью. Подчеркивается, что фармакодинамический эффект препарата зависит только от молекулы метопролола. Этот эффект не изменяется при модификациях лекарственной формы и концентрации метопролола в плазме крови, обусловленной скоростью высвобождения действующего соединения. Анализируются данные рандомизированных клинических исследований, составивших доказательную базу для применения различных лекарственных форм метопролола при лечении больных артериальной гипертензией, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью. Приводятся показания к применению метопролола тарtrate и сукцината. Обсуждаются результаты исследований клинической эффективности метопролола тарtrate пролонгированного действия.

Ключевые слова: метопролола тарtrate, метопролола сукцинат, лекарственные формы.

РФК 2010;6(3):370–375

What does provide a clinical efficacy of metoprolol?

E.V. Kuleshova*

Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology named after V.A. Almazov. Akkuratova ul. 2, Saint-Petersburg, 197341 Russia

Relationship of metoprolol clinical efficacy with its different salts (tartrate, succinate, fumarate) as well as its presentations (tablets with immediate, controlled or sustained release) is analyzed. It is highlighted that pharmacodynamic properties depend on metoprolol molecule only. These properties do not change after modification of drug presentation or metoprolol plasma concentration which depends on velocity of drug release from the tablet. Data of randomized clinical trials are discussed in regard to development of evidence base for use of different metoprolol presentations in treatment of patients with arterial hypertension, unstable angina, myocardial infarction, heart failure. Indications for tartrate and succinate salts of metoprolol are presented. Results of clinical studies on efficacy of metoprolol tartrate in long-acting drug presentations are analyzed.

Key words: metoprolol tartrate, metoprolol succinate, drug presentations.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):370–375

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kuleshova@yandex.ru

Введение

Метопролол — один из наиболее распространенных в мире селективных блокаторов адренергических бета₁-рецепторов. Блокада адренергической стимуляции приводит к урежению частоты сердечных сокращений и уменьшению потребности миокарда в кислороде, а также к снижению артериального давления, хотя окончательно механизм эффекта бета-адреноблокаторов (БАБ) в последнем случае не установлен. Благодаря этим свойствам метопролол широко применяется при лечении больных ИБС, артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца. В последние десятилетия БАБ, как один из элементов многокомпонентной терапии, вошли в стандарты лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1–5].

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики метопролола

Метопролол принадлежит к группе жирораство-

римых БАБ и для модификации растворимости используется в виде солей: сукцината, фумарата или тарtrate, — из которых тарtrate обладает наиболее высокой растворимостью. Присоединение солей не только улучшает растворимость метопролола, но и изменяет скорость его поступления в кровь, что обеспечивает разную скорость всасывания, распределения и выведения (фармакокинетику) в зависимости от вида соли [6].

Сначала метопролола тарtrate был использован для создания лекарственной формы с немедленным высвобождением препарата (IR), метопролола сукцинат — для лекарственных форм с контролируемым высвобождением (CR/XL ZOK — Controlled Release/Extended Release, Zero-Order-Kinetics), метопролола фумарат — для лекарственной формы с замедленным высвобождением (SR — Sustained Release).

Таблетки метопролола сукцината CR/XL (Toprol-XL, AstraZeneca, Великобритания) заключают в себе многоэлементную систему, содержащую метопролол сукцинат в виде множественных гранул с контролируемым высвобождением. Каждая из гранул функционирует как отдельная диффузионная камера, что приводит к созданию постоянной концентрации в течение

Сведения об авторах:

Кулешова Эльвира Владимировна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории ИБС Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова

всего междозового интервала. Таблетки содержат 23.75, 47.5, 95 и 190 мг метопролола сукцината, что эквивалентно 25, 50, 100 и 200 мг метопролола тартрата, соответственно.

Лекарственная форма метопролола с замедленным высвобождением (SR — Sustained Release), содержащая метопролола фумарат (или тартрат) (Lopressor OROS Novartis Pharma AG Basel, Switzerland), представляет собой таблетку, окруженную покрытием, откуда активное вещество выделяется за счет осмотического градиента (технология осмотического насоса OROS — Oral Osmotic).

Ретардная форма метопролола тартрата с замедленным высвобождением (Эгилек Ретард) изготовлена с применением технологии CD/ERT (Controlled Delivery/Extended Release Tablets) и представляет монокристаллическую структуру — матрицу, состоящую из окиси полиэтилена, которая контролирует высвобождение препарата в водной среде. Контакт с водой, действующее вещество растворяется и проникает через гелевый слой, образующийся в таблетке. Эти процессы обеспечивают контролируемое длительное высвобождение лекарственного вещества.

Новая лекарственная форма метопролола тартрата — таблетная форма (Эгилек Ретард, Egis) — обладает преимуществами в том отношении, что каждый элемент, содержащий метопролол, высвобождает лекарственный препарат с регулируемой скоростью. Этим он отличается от препарата в виде депо, состоящего из одного элемента, как это было в матриксной форме. Такая лекарственная форма метопролола тартрата характеризуется более постоянным регулируемым высвобождением активного компонента в течение примерно 20-24 ч, в результате чего достигается более равномерная концентрация в крови и эффективные профили воздействия на протяжении всего периода воздействия введенной дозы. Еще одним преимуществом многоэлементного препарата (таблетная форма) является то, что таблетка может быть разделена на меньшие порции, сохраняющие те же свойства поглощения. Это позволяет достичь большей гибкости при выборе дозы.

При пероральном приеме обычных лекарственных форм метопролола (IR — немедленного высвобождения) в дозе 100 мг препарат быстро абсорбируется, максимальная концентрация (C_{max}) составляет 722 нмоль/л, а время ее достижения (T_{max}) — около 1,3 ч. Время полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 3 до 7 часов, поэтому при применении метопролола короткого действия отмечаются значительные различия между величинами C_{max} и C_{min} («пик-спад»). Это определяет высокий коэффициент флюктуации (до 470%) и колебания его гемодинамических эффектов.

После приема метопролола сукцината C_{max} составляет 136-163 нмоль/л, максимальная концентрация (T_{max}) достигается через 3,2-7,3 часов, минимальная

концентрация составляет 40-67 нмоль/л, а коэффициент флюктуации — 79-125%.

Максимальная концентрация метопролола тартрата с замедленным выделением C_{max} составляет 207 нмоль/л, время ее достижения — 2,8 часа, минимальная концентрация — 12 нмоль/л, коэффициент флюктуации — 231% [7].

Таким образом, использование технологии замедленного высвобождения позволяет приблизить фармакокинетические характеристики препаратов метопролола тартрата к препаратам метопролола сукцината. В то же время, при растворении соли активным ингредиентом остается сам метопролол, поэтому фармакодинамический эффект препарата зависит от концентрации метопролола [6].

Известно, что метопролола тартрат имеет биодоступность на 30% более высокую, чем метопролола сукцинат, однако в течение 24 часов при использовании препаратов в эквивалентных дозах выраженность бета-блокады сравнима [8].

При сравнении концентрации в плазме и бета-блокирующего эффекта после однократного приема метопролола сукцината с замедленным высвобождением в дозе 100 и 200 мг и метопролола тартрата немедленного высвобождения в дозе 50 мг 2 раза в сутки последний обеспечивал максимальный уровень активного вещества в плазме и гемодинамический и клинический эффект, подобный тому, который наблюдался при приеме 200 мг метопролола сукцината [9].

Равная и дозозависимая степень уменьшения частоты сердечных сокращений в ответ на физическую нагрузку, гипотензивный эффект и сравнимая величина отношения пик/провал достигаются при однократном приеме метопролола сукцината в дозе 50-200 мг и такой же дозы метопролола тартрата, разделенной на 3-4 приема. При этом соотношение между концентрацией метопролола в плазме крови и урежением ЧСС не зависит от лекарственной формы метопролола [10].

Перед всасыванием соль метопролола растворяется и активным ингредиентом становится свободный метопролол, поэтому эффективность препарата определяется исключительно концентрацией активного вещества в плазме, которая связана со скоростью высвобождения действующего соединения, и фармакодинамика зависит только от химического строения его молекулы, которая не изменяется при модификациях лекарственной формы [7].

Отсутствие зависимости клинической эффективности препарата от вида соли, с которой соединено действующее вещество, и возможность замены солей позволяет изменять некоторые физические свойства препаратов без влияния на их фармакологию. Так, в 2007 г. компания «Сервье» выпустила препарат Престариум А, содержащий новую соль аргинина пе-

риндоприл, вместо препарата Престариум, который содержал тербутаминамовую соль периндоприла. Замена солей была произведена для увеличения срока хранения препарата и повышения его стабильности. При этом фармакокинетические исследования показали полную биоэквивалентность новой соли периндоприла в сравнении с ранее используемой [11].

Клиническое применение: доказательная база

Доказательная база, ставшая основой для применения БАБ как класса при лечении ИБС, АГ, ХСН и нарушений ритма сердца во многом была обеспечена рандомизированными клиническими исследованиями с применением метопролола тартрата.

Способность метопролола уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ впервые была продемонстрирована в исследовании MAPHY. Было показано, что терапия метопрололом достоверно снижает общую и смертность от сердечно-сосудистых причин преимущественно за счет предупреждения смерти от ИБС и инсульта и частоту внезапной смерти, в том числе у курящих мужчин [12].

Клинический и протективный эффект метопролола тартрата широко исследовался у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС. В клинических исследованиях APSIS и IMAGE показана высокая антиангинальная эффективность метопролола при лечении стабильной стенокардии [13, 14].

Благоприятное воздействие метопролола на краткосрочный прогноз у больных нестабильной стенокардией, ранее не получавших БАБ, было продемонстрировано в исследовании HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial), в котором сравнивались влияние терапии метопрололом и нифедипином на частоту развития инфаркта миокарда (ИМ) и рецидивы болей в течение первых 2-х суток после госпитализации у больных с нестабильной стенокардией [15].

При назначении метопролола в первые часы острого ИМ — внутривенно с последующим пероральным приемом (Goteborg Metoprolol Trial) — было показано уменьшение зоны повреждения и снижение частоты желудочковых аритмий, а также снижение летальности после ИМ на 36% ($p < 0,03$), при этом особенно выраженный эффект отмечался у лиц с признаками сердечной недостаточности [16, 17].

Несмотря на то, что в более поздних исследованиях с внутривенным введением метопролола в раннем периоде ИМ MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) и COMMIT /CCS-2 (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) общая летальность снижалась недостоверно, было доказано достоверное снижение абсолютного риска повторного инфаркта и фибрилляции желудочков (COMMIT /CCS-2) [18, 19].

Эти исследования позволили уточнить показания к применению БАБ, и метопролола в частности, в остром периоде инфаркта миокарда.

В соответствии с рекомендациями по лечению острого ИМ Американской коллегии кардиологов /Американской ассоциации сердца, Европейского общества кардиологов, Российских национальных рекомендаций с целью вторичной профилактики БАБ назначаются внутрь с первых суток инфаркта у больных без признаков сердечной недостаточности, высокой вероятности кардиогенного шока и противопоказаний к их применению (Класс I B) [2, 5, 20].

Эффективность БАБ при вторичной профилактике была подтверждена при анализе результатов клинических исследований, включающих более 35 000 пациентов, перенесших инфаркт миокарда и получавших препараты этой группы. Снижение риска развития тяжелых осложнений — смерти от сердечно-сосудистых причин, внезапной смерти и повторного ИМ — составило 20-25% [21-23].

Метопролол входит в немногочисленную группу БАБ (метопролол, пропранолол, тимолол, ацебутолол, карведилол), для которых доказана способность достоверно улучшать отдаленный прогноз больных, перенесших ИМ [24-26].

В исследовании SMT (Stockholm Metoprolol Study) терапия метопрололом после ИМ проводилась в течение 3 лет, впоследствии часть больных наблюдали еще в течение 2-7 лет. В группе метопролола тартрата число случаев смерти от всех причин за 3 года было на 34%, от ИБС — на 23%, несмертельных повторных ИМ — на 44%, случаев внезапной смерти — на 59% меньше, чем в группе плацебо, значительно реже также отмечались желудочковые нарушения ритма [24].

При продолжении наблюдения подтвердилось защитное действие метопролола в отношении атеротромботических осложнений, особенно у лиц, страдавших сопутствующей артериальной гипертонией. Достоверно реже регистрировались случаи смерти, повторный инфаркт миокарда, потребность в коронарном шунтировании, цереброваскулярные эпизоды, ампутация конечностей [27].

Наряду с другими липофильными БАБ метопролол рассматривается как надежное средство для лечения желудочковых аритмий, связанных с ишемией миокарда и профилактики внезапной смерти [3, 28].

Почти половина смертей после ИМ — это внезапная смерть, которая в большинстве случаев обусловлена фибрилляцией желудочков. Анализ 31 рандомизированного исследования, проведенный в 2000 г., показал, что БАБ достоверно снижают частоту внезапной смерти по сравнению с плацебо [29]. Однако не все БАБ одинаково эффективны в предупреждении внезапной смерти.

Наиболее отчетливо протективные свойства вы-

являются у БАБ с высокой липофильностью, к которым и относится метопролол. Предполагается, что липофильные БАБ проникают в мозг и тем самым поддерживают высокий парасимпатический тонус во время стресса. Комбинация прямого антиишемического эффекта, обусловленного бета₁-блокадой, и сохранение вагального тонуса может объяснить защитное антифибрилляторное действие метопролола [30].

Таким образом, имеется достаточное количество данных, касающихся эффективности метопролола при лечении АГ, острого ИМ и вторичной профилактики после перенесенного инфаркта. Все они были получены при использовании метопролола тартрата немедленного высвобождения.

Тартрат и сукцинат: что лучше?

Впервые различия между солями метопролола — тартратом и сукцинатом, а также лекарственными формами метопролола — стали активно обсуждаться после исследований, посвященных применению БАБ при лечении сердечной недостаточности.

Первым БАБ, позитивное действие которого было обнаружено при сердечной недостаточности, был метопролола тартрат. С использованием этого препарата были впервые установлены гемодинамические эффекты БАБ при лечении больных сердечной недостаточностью и влияние бета-блокады на ее клинические проявления [31–35].

Влияние метопролола на прогноз больных ХСН изучалось в исследовании MDC (The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy), в котором наблюдались больные дилатационной кардиомиопатией. В группе лиц, получавших метопролола тартрат в дозе 150 мг в сутки, число пациентов, ожидающих очереди на пересадку сердца или уже подвергшихся трансплантации, было меньше по сравнению с контрольной группой. При приеме метопролола уменьшались клинические проявления ХСН и улучшались функциональные возможности больных, хотя снижение риска смерти (или потребности в пересадке сердца) на 34% со статистической точки зрения носило лишь характер тенденции ($p=0,058$) [36,37].

В 1999–2003 гг. были опубликованы результаты рандомизированных исследований MERIT-HF, RESOLVD и COMET, впоследствии существенно повлиявшие на выбор препарата и лекарственной формы метопролола при лечении ХСН [38–40].

В исследованиях MERIT-HF и RESOLVD более чем у 90% пациентов использовался метопролола сукцинат в виде ретардных форм: метопролол CR/XL в MERIT-HF и метопролол CR в RESOLVD, однако влияние на прогноз метопролола сукцината в разных лекарственных формах оказалось различным. Снижение риска смерти в MERIT-HF составляло 34% ($p=0,0062$), тогда как в RESOLVD было недостоверным ($p=0,06$).

Еще одним исследованием, привлечшим внимание к значению лекарственной формы и соли метопролола, стало исследование COMET, в котором влияние метопролола тартрата на течение и исход у больных ХСН с фракцией выброса 35% сравнивалось с эффектом карведилола [40]. Летальность оказалась ниже в группе карведилола (34% vs 40%, $p=0,0017$). Однако клиническое значение этого исследования не бесспорно. Использованные дозы метопролола тартрата (в среднем 85 мг) и режим приема не обеспечивали одинаковое с карведилолом урежение частоты сердечных сокращений, то есть запланированную одинаковую степень бета-блокады. Кроме того, кратковременный эффект метопролола немедленного высвобождения при двукратном приеме не позволял обеспечить постоянную концентрацию БАБ в сыворотке крови. Таким образом, можно полагать, что исследование COMET продемонстрировало преимущество карведилола, по-видимому в оптимальной дозировке, над конкретной лекарственной формой метопролола тартрата в неоптимальной дозе [41].

Однако именно после анализа результатов исследований MERIT-HF и COMET экспертами Европейского общества кардиологов в согласительном документе по БАБ и всех последующих рекомендациях для лечения ХСН был рекомендован именно метопролола сукцинат замедленного высвобождения [42–44].

Вопрос о том, одинакова ли клиническая эффективность метопролола тартрата и сукцината, достаточно широко обсуждается в литературе, и ответ на него неоднозначен.

В ряде работ были получены данные о том, что обе лекарственные формы — метопролола тартрат и метопролола сукцинат — оказывают антиангинальный и антигипертензивный эффект, однако при применении сукцината он более выражен [45–46]. Вместе с тем имеются данные о том, что при лечении больных с мягкой и умеренной формами АГ клинический эффект ретардного метопролола в дозе 100 мг/сут однократно и обычного метопролола по 50 мг 2 раза в сутки в течение 8 недель одинаков [47].

При сравнении влияния метопролола сукцината и тартрата на прогноз больных, перенесших ИМ, было показано, что клиническая эффективность метопролола не зависит от соли, входящей в его состав: тартрат и сукцинат достоверно и в равной степени снижают смертность и частоту повторных инфарктов [48,49].

В исследовании Go и соавт. [50], посвященном влиянию различных БАБ на частоту повторной госпитализации при применении их в повседневной клинической практике у 7 883 больных ХСН, риск госпитализации не различался у пациентов, получавших метопролола тартрат (отношение рисков 0,95, 95% доверительный интервал 0,85 – 1,05) и карведилол (отношение рисков

0,92, 95% доверительный интервал 0,74-1,14). Однако эти данные должны интерпретироваться с осторожностью, поскольку исследование не было рандомизированным и включало больных, различающиеся по возрасту, тяжести ХСН, сопутствующей патологии, что может оказывать влияние на результаты.

Эффективность метопролола тартрата пролонгированного действия к настоящему времени изучалась в ряде клинических исследований, посвященных лечению АГ.

В многоцентровом исследовании, проведенном в Украине по применению ретардной формы метопролола тартрата (ProlongER) у больных мягкой или умеренной АГ, целевое АД при монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом было достигнуто у 93,6% больных [51]. Высокая эффективность препарата у больных с аналогичными формами АГ была подтверждена также в ряде работ при кратковременной (6-8 недель) и длительной (до 48 недель) терапии [52-54]. Применение этой формы метопролола тартрата обеспечивало стойкое снижение АД в течение суток, о чем свидетельствовали данные его суточного мониторингирования [53].

Таким образом, имеются убедительные данные о клинической эффективности ретардной формы метопролола тартрата, однако способность препарата оказывать благоприятное влияние на прогноз может быть доказана лишь в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях с использованием жестких конечных точек. Вместе с тем, крупномасштабные рандомизированные исследования проводятся только с оригинальными препаратами, поэтому практически нет возможности получения доказательств для оценки клинической и протективной эффективности дженериков, к которым относится и Эгилок. Альтернативой может быть оценка биоэквивалентности препаратов и проведение не обязательно крупных, но детально спланированных рандомизированных сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности оригинального и воспроизведенного препарата [55,56]

В перекрестном рандомизированном исследовании, включавшем 30 больных АГ, сравнивалась клиническая эффективность двух форм метопролола пролонгированного действия — тартрата (Эгилок Ретард) и сукцината (Беталок ЗОК) [57].

При монотерапии ретардной формой метопролола тартрата и метопролола сукцината в течение 6 недель целевого АД удалось достичь, соответственно, у 56 и 48 % больных. Различия в эффективности двух препаратов оказались недостоверными ($p > 0.05$). Побочные эффекты, не носившие характера серьезных, наблюдались чаще при лечении метопролола сукцинатом ($p = 0,003$). Таким образом, было показано, что ретардная форма метопролола тартрата не отличается по эффективности и безопасности от оригинального препарата метопролола сукцината пролонгированного действия.

Заключение

До настоящего времени нет убедительных данных, отвечающих на вопрос, какая из солей метопролола — тартрат или сукцинат — является более эффективной. С учетом имеющихся данных рандомизированных клинических исследований Управлением по Контролю за Качеством Пищевых продуктов и Лекарственных средств США (FDA) показания к применению метопролола тартрата и сукцината определены следующим образом: метопролола тартрат (форма с немедленным высвобождением) рекомендован для лечения АГ, стенокардии и ИМ как в остром периоде, так и для длительного применения, метопролола сукцинат — для лечения АГ, стенокардии и ХСН [8,58]. Вместе с тем указывается, что при отсутствии метопролола сукцината или других обстоятельствах, вызывающих необходимость альтернативной терапии у больных АГ и стенокардией, получающих метопролол сукцинат, у стабильных пациентов может быть осуществлен переход на метопролола тартрат в той же суточной дозе, разделенной на два приема [59].

Проведенные в последние годы клинические исследования по сравнению метопролола тартрата и метопролола сукцината подтверждают преимущества лекарственных форм с замедленным высвобождением над коротко действующими препаратами. Наличие лекарственных форм метопролола тартрата с замедленным высвобождением (матриксная и пеллетная формы Эгилока Ретард) создают предпосылки для его широкого применения в лечении больных ИБС и АГ, однако для сравнения эффективности ретардных форм метопролола тартрата и сукцината нужны прямые сопоставления результатов их применения.

Литература

1. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: МЕДИ Экспресс; 2009.
2. Canadian Cardiovascular Society; American Academy of Family Physicians; American College of Cardiology; American Heart Association, Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2008;51(2):210-47
3. Priori S.G., Altiot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001;22(16):1374-450.

4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. J Am Coll Card 2007;50(7):e1-e157

5. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909–45.
6. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манешина О.А. Метопролола тартрат и сукцинат: от различия в составе соли к клинической эффективности. *Российский кардиологический журнал* 2007;(3):81–5.
7. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манешина О.А., Соколов А.В., Тищенко И.Ф. Метопролола сукцинат и тартрат: влияет ли соль на эффективность препарата. *Фарматека* 2006;(19):14–9.
8. Product information for Toprol XL. Par Pharmaceuticals. Spring Valley, NY 10977. Feb 2008.
9. Kulkarni M.L., Mannino M.M., Freudenberger R.S., et al. Hemodynamic comparison of twice daily metoprolol tartrate with once daily metoprolol succinate in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):45–50.
10. Metoprolol Succinate Official FDA information. Available on <http://www.fda.gov/Safety/Med-Watch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152718.htm>
11. Telejko E. Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Curr Med Res Opin* 2007;23(5):953–60.
12. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991;17(4):579–88.
13. Savonitto S., Ardissino D., Egstrup K. et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(2):311–6.
14. Rehnqvist N., Hjemdahl P., Billing E. et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. Angina Prognosis study in Stockholm. *Cardiologia* 1995;40(12 Suppl 1):301.
15. Lubsen J., Tijssen J.G. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;60(2):18A–25A.
16. Hjalmarson A., Elmfeldt D., Herlitz J. et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: A double-blind randomized trial. *Lancet* 1981;2(8251):823–7.
17. Herlitz J., Waagstein F., Lindqvist J. et al. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (subgroup analysis of the Goteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol* 1997; 80(9B):40J–44J.
18. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6(3):199–226.
19. Chen Z.M., Pan H.C., Chen Y.P. et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1622–32.
20. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. В: Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: МЕДИ Экспресс; 2009. С. 167–230.
21. Hjalmarson A., Herlitz J., Holmberg S. et al. The Göteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;67(6 Pt 2):126–32.
22. Yusuf S., Lessem J., Jha P., Lonn E. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated, controlled trials. *J Hypertens Suppl* 1993;11(4):S61–73.
23. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318(7200):1730–7.
24. Olsson G., Rehnqvist N., Sjögren A. et al. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(6):1428–37.
25. Manger Cats V., van Capelle F.L.J., Lie K.J., Durrer D. The Amsterdam metoprolol trial. Effect of treatment with metoprolol on first year mortality in a single-centre study with low placebo mortality rate after myocardial infarction (Abstract). *Drugs* 1985;29(Suppl 1):8.
26. Olsson G., Wikstrand J., Warnold I. et al. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 1992;13(1):28–32.
27. Olsson G. Thromboatherosclerotic complications in hypertensives: Results of the Stockholm Metoprolol (secondary prevention) Trial. *Am Heart J* 1988;116(1 Pt 2):334–8.
28. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8(9):746–837.
29. Nuttall S.L., Toescu V., Kendall M.J. beta blockade after myocardial infarction. Beta blockers have key role in reducing morbidity and mortality after infarction [Letter]. *BMJ* 2000;320(7234):581.
30. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997;80(9B):35J–39J.
31. Waagstein F., Hjalmarson A., Varnauskas E., Wallentin L. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37(10):1022–36.
32. Engelmeier R.S., O'Connell J.B., Walsh R. et al. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985;72(3):536–46.
33. Eichhorn E.J., Heesch C.M., Barnett J.H. et al. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(5):1310–20.
34. Andersson B., Caidahl K., di Lenarda A. et al. Changes in early and late diastolic filling patterns induced by long-term adrenergic beta-blockade in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94(4):673–82.
35. Andersson B., Strömblad S.O., Lomsjö M., Waagstein F. Heart rate dependency of cardiac performance in heart failure patients treated with metoprolol. *Eur Heart J* 1999;20(8):575–83.
36. Waagstein F., Bristow M.R., Swedberg K. et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993;342(8885):1441–6.
37. 3-year follow-up of patients randomised in the metoprolol in dilated cardiomyopathy trial. The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1998;351(9110):1180–1.
38. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001–7.
39. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000;101(4):378–84.
40. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7–13.
41. McBride B.F., White C.M. Critical differences among beta-adrenoreceptor antagonists in myocardial failure: debating the MERIT of COMET. *J Clin Pharmacol* 2005;45(1):6–24.
42. 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(15):1341–62.
43. Hunt S.A., Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(15):e1–e90.
44. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. М.: МЕДИ Экспресс; 2009. С. 99–166.
45. Houtzagers J.J., Smilde J.G., Creytsen G., Westergren G. Efficacy and tolerability of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional metoprolol tablets in mild to moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;33 Suppl:S39–44.
46. Egstrup K., Gundersen T., Härkönen R. et al. The antianginal efficacy and tolerability of controlled-release metoprolol once daily: A comparison with conventional metoprolol tablets twice daily. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33 Suppl:S45–9.
47. Carruthers G., Shearer R., Taylor W., Moore M. A comparison of a controlled release (CR/ZOK) formulation of metoprolol, once daily, with conventional metoprolol tablets, twice daily, in mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 1990;30(2 Suppl):S61–5.
48. Herlitz J., Dellborg M., Karlsson B.W. et al. Similar risk reduction of death of extended-release metoprolol once daily and immediate-release metoprolol twice daily during 5 years after myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13(2):127–35.
49. Andersen S.S., Hansen M.L., Gislason G.H. et al. Mortality and reinfarction among patients using different beta-blockers for secondary prevention after a myocardial infarction. *Cardiology* 2009;112(2):144–50.
50. Go A.S., Yang J., Gurwitz J.H. et al. Comparative effectiveness of beta-adrenergic antagonists (atenolol, metoprolol tartrate, carvedilol) on the risk of rehospitalization in adults with heart failure. *Am J Cardiol* 2007;100(4):690–6.
51. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В. и др. Антигипертензивная эффективность метопролола-ретарда у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования "ProlongER"). *Российский кардиологический журнал* 2006;(2):67–72.
52. Афанасьева Н.П., Мордовин В.Ф., Ефимова Н.Ю. и др. Гипотензивная эффективность и церебропротективное влияние бета-блокатора метопролола. *Российский кардиологический журнал* 2005;(1):60–4.
53. Соколова Л.А., Тихонов П.П. Оценка эффективности метопролола замедленного высвобождения у больных артериальной гипертензией с нарушениями суточного ритма артериального давления. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;5(4):22–7.
54. Олейников В.Э., Буданова В.А., Кулюшин А.В. Клиническая эффективность и особенности приверженности 48-недельной терапии эгилоком ретард у больных мягкой и умеренной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2006;2(2):25–31.
55. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов дженериков в кардиологии: реалии и возможности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2005;1(1):13–8.
56. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004;3(4):77–82.
57. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – беталок ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2005;1(3):35–40.
58. Product information for Lopressor. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, NJ 07936. Feb 2008.
59. American Hospital Formulary Service. Metoprolol. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists. Feb 6, 2009.

Поступила 17.05.2010
Принята в печать 24.05.2010