

## К вопросу о применении внутривенных $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с острым коронарным синдромом

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. Москва, Россия

### Intravenous beta-adrenoblocker therapy in acute coronary syndrome patients

S.N. Tereshchenko, I.V. Zhirov

Moscow State Medico-Stomatological University, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Оптимизация лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) в ранние сроки позволяет улучшить клинические исходы, уменьшить заболеваемость и смертность у пациентов этой группы. Применение внутривенных  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) ассоциировано с улучшением выживаемости и хорошо переносится больными ОИМ. Представлены результаты клинических исследований по данному вопросу. Критически разобраны причины возможного повышения частоты кардиогенного шока у пациентов в группе метопролола в исследовании COMMIT. Дана доказательная база применения  $\beta$ -АБ в ранние сроки ОИМ.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда,  $\beta$ -адреноблокаторы, кардиогенный шок, генетический полиморфизм.

Early treatment optimization improves clinical outcomes and reduces morbidity and mortality in patients with acute myocardial infarction (AMI). Intravenous beta-adrenoblocker (BAB) therapy, associated with improved survival, is well tolerated by AMI patients. The results of relevant clinical trials are presented. The causes of possible increase in cardiogenic shock risk for metoprolol group, COMMIT trial, are analyzed. Evidence base for early BAB therapy in AMI patients is presented.

**Key words:** Acute myocardial infarction, beta-adrenoblockers, cardiogenic shock, genetic polymorphism.

$\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) — группа лекарственных средств, являющихся конкурентными, обратимыми антагонистами  $\beta$ -адренорецепторов. Препараты этой группы классифицируют по фармакодинамическим — селективность, наличие внутренней симпатомиметической активности, и по фармакокинетическим свойствам — липофильность/гидрофильность, длительность действия [1,2].  $\beta$ -адренорецепторы модулируют в организме человека различные эффекты (таблица 1).

С клинической точки зрения наиболее выгодной является селективность препарата в отношении  $\beta_1$ -адренорецепторов.

В таблице 2 представлены основные механизмы действия  $\beta$ -АБ.

Учитывая такую многоплановость,  $\beta$ -АБ в настоящее время прочно вошли в арсенал врача-кардиолога.

Терапия  $\beta$ -АБ является основой лечения ишемической болезни сердца, нарушений сердечного ритма, вторичной профилактики после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [1,3-5]. Возможность применения внутривенных (в/в) или пероральных  $\beta$ -АБ в первые 24 часа острого ИМ изучалась более чем в двух десятках рандомизированных, клинических исследований [3,6-8] с участием > 30 тыс. пациентов. Большинство этих исследований было выполнено в «дотромболитический» период; в них включали пациентов преимущественно из группы низкого риска. Полученные

результаты свидетельствовали о безопасности и хорошей переносимости такого лечения, что позволяло предотвратить 6 смертельных исходов на 1 тыс. пролеченных пациентов [8]. Результаты ретроспективного анализа позволяют говорить о том, что у пациентов высокого риска при ИМ  $\uparrow$  ST [8] и наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6,7] выгода может быть еще более высокой.

Смертность в течение первых 24-48 часов ИМ на фоне раннего назначения  $\beta$ -АБ уменьшалась на ~ 25%, это происходило в результате снижения частоты развития жизнеугрожающих аритмий и разрывов сердца [8,9]. Учитывая тот факт, что фибринолитическая терапия сопряжена с незначительным повышением частоты разрывов сердца [10], сочетание раннего назначения  $\beta$ -АБ и тромболитической клинически обосновано [9-12]. Положительные результаты получены в нескольких исследованиях [12-14], одновременно выявлено преимущество в/в форм над пероральными [15].

В/в путь использования  $\beta$ -АБ после начала широкого применения тромболитической терапии (ТЛТ) изучался в двух рандомизированных, клинических исследованиях. В исследовании TIMI II-B (Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase II-B) больные, получавшие ТЛТ, рандомизировались в группу раннего в/в введения метопролола (АСТРАЗЕНЕКА, Великобритания) с дальнейшим переходом на прием per os или группу перорального приема с 6 суток заболевания. В группе в/в метопролола частота рецидивов ИМ и ишемии миокарда была ниже. Если же лечение начиналось в первые два часа после появления симптомов, ниже была также сумма смерть + рецидив ИМ [1,2]. Дополнительные преимущества раннего в/в назначения  $\beta$ -АБ зафиксированы в американском регистре NRM1 2 (The National Registry of Myocardial Infarction 2) [16]. В нем были получены данные о возможности предупреждения внутрисерпных кровоизлияний у пациентов при ТЛТ тканевым активатором плазминогена (3 предотвращенных события на 1 тыс. леченных больных). Результаты исследований CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) и PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) свидетельствуют о снижении смертности в случаях в/в введения  $\beta$ -АБ до момента первичной ангиопластики [1,16]. Вместе с тем, в проекте GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries — 1) получены данные против рутинного использования в/в  $\beta$ -АБ у пациентов при ТЛТ и чрескожных кардиоинтервенционных процедурах [2,15].

Изучалась возможность очень раннего в/в введения метопролола (на догоспитальном этапе) у пациентов с подозрением на острый коронарный

синдром (ОКС) и болью в грудной клетке [17]. 262 пациента были рандомизированы в группу морфина (5 мг) или комбинированной терапии (5 мг морфина + 5 мг метопролола) в/в. Боль в грудной клетке оценивали по специальной аналоговой шкале до и через 60 мин. после введения лекарственных средств. В группе комбинированной терапии балл по шкале боли после лечения составил  $3,0 \pm 1,9$ , в группе морфина —  $2,6 \pm 2,1$  (различия недостоверны). Однако у пациентов с высокой степенью вероятности ИМ эти значения составили  $3,1 \pm 1,8$  и  $2,2 \pm 1,6$  соответственно ( $p=0,02$ ) [17].

Целесообразно более подробно остановиться на результатах исследования COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), в котором были получены интересные результаты по использованию в/в  $\beta$ -АБ у пациентов с ИМ  $\uparrow$  ST.

В исследование COMMIT включили 45852 пациентов, госпитализированных в 1250 центров в течение первых 24 часов после возникновения ИМ [18]. Пациентов рандомизировали в группу метопролола до 15 мг в/в и впоследствии 200 мг/сут. per os ( $n=22929$ ) или плацебо ( $n=22923$ ). У 93% больных наблюдали элевацию сегмента ST или блокаду ножек пучка Гиса, у 7% — депрессию сегмента ST. Терапия продолжалась до момента выписки или в течение первых 4 недель нахождения в стационаре (в среднем 15 дней у выживших пациентов). В качестве первичных конечных точек использовались: комбинация смерти, рецидива ИМ или остановки сердечной деятельности; смерть по любой причине во время срока терапии [18].

Различия между группами по частоте наступления какой-либо из первичных точек отсутствовали. В отношении смерти, рецидива ИМ или остановки сердца в группе метопролола было зарегистрировано 2166 событий (9,4%), в группе плацебо 2261 (9,9%) — отношение шансов (ОШ) 0,96, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,90–1,01 ( $p=0,1$ ). При рассмотрении только смерти, в группе метопролола зарегистрировано 1774 (7,7%) случая, в группе плацебо — 1797 (7,8%) — ОШ 0,99, 95% ДИ 0,92–1,05 ( $p=0,69$ ). Использование в схеме терапии метопролола достоверно уменьшало частоту рецидива ИМ — 464 (2,0%) vs 568 (2,5%) в группе плацебо — ОШ 0,82, 95% ДИ 0,72–0,92 ( $p=0,001$ ), и фибрилляции желудочков — 581 (2,5%) vs 698 (3,0%) — ОШ 0,83, 95% ДИ 0,75–0,93 ( $p=0,001$ ). Однако одновременно повышалась частота развития кардиогенного шока — 1141 (5,0%) vs 885 (3,9%) — ОШ 1,30, 95% ДИ 1,19–1,41 ( $p=0,00001$ ). Кардиогенный шок развивался преимущественно на 24-48 час от начала лечения; снижение частоты рецидива ИМ и фибрилляции желудочков происходило в течение всего периода наблюдения [18].

Таблица 1

Эффекты стимуляции различных  $\beta$ -рецепторов [1,2]

| Локализация                | Тип рецептора      | Эффект                                                                                        |
|----------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сердце                     |                    |                                                                                               |
| – синоатриальный узел      | $\beta_1, \beta_2$ | Повышение ЧСС                                                                                 |
| – атриовентрикулярный узел | $\beta_1, \beta_2$ | Повышение скорости проведения                                                                 |
| – предсердия               | $\beta_1, \beta_2$ | Увеличение сократимости                                                                       |
| – желудочки                | $\beta_1, \beta_2$ | Увеличение сократимости, скорости проведения и автоматизма идиовентрикулярных водителей ритма |
| Сосуды                     |                    |                                                                                               |
| – артерии                  | $\beta_2$          | Вазодилатация                                                                                 |
| – вены                     | $\beta_2$          | Вазодилатация                                                                                 |
| Скелетные мышцы            | $\beta_2$          | Вазодилатация, повышение сократимости, гликогенолиз                                           |
| Почки                      | $\beta_1$          | Выделение ренина                                                                              |
| Бронхи                     | $\beta_2$          | Дилатация                                                                                     |

Таблица 2

Основные механизмы действия  $\beta$ -АБ [1,2]

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Антиаритмический эффект                        | Прямое электрофизиологическое действие на сердце, улучшение функции барорефлекса, уменьшение гипокалиемии на фоне повышенного содержания катехоламинов                                                                                                                                                              |
| Антигипертензивный эффект                      | Снижение сердечного выброса, угнетение выделения ренина и альдостерона, уменьшение образования ангиотензина II, снижение вазомоторной активности, блокада пресинаптических рецепторов, выделяющих норадреналин                                                                                                      |
| Антиишемический эффект                         | Уменьшение потребности миокарда в кислороде, удлинение периода диастолы (улучшение перфузии миокарда)                                                                                                                                                                                                               |
| Улучшение структуры и функции левого желудочка | Урежение ЧСС, удлинение времени диастолического наполнения, уменьшение потребности миокарда в кислороде, угнетение высвобождения свободных жирных кислот в миокарде, восстановление количества $\beta$ -рецепторов в миокарде, снижение окислительного стресса в миокарде                                           |
| Другие эффекты                                 | Воздействие на экспрессию генов в клетках миокарда, угнетение агрегации тромбоцитов, уменьшение апоптоза кардиомиоцитов, снижение механического воздействия на атероматозную бляшку, восстановление чувствительности сигнальных систем в миокарде, угнетение пролиферации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке |

С чем могут быть связаны такие результаты?

Наиболее вероятным объяснением может служить полиморфизм гена CYP2D6. Еще в конце 70-х годов прошлого столетия обращали внимание на различие антигипертензивного эффекта у больных артериальной гипертонией, принимавших  $\beta$ -АБ [19]. Тогда же была сформулирована гипотеза о различии в скорости метаболизма у разных субъектов. У «медленных» метаболизаторов антигипертензивный эффект был выражен в наибольшей степени. Дальнейшие исследования показали, что «медленные» метаболизаторы по CYP2D6 (гомозиготы и гетерозиготы) являются носителями функционально дефектных аллельных вариантов [20,21]. Результатом этого служит либо отсутствие синтеза CYP2D6, либо синтез неактивного белка, либо синтез дефектного белка со сниженной активностью. Известно, что метаболизм метопролола мекселетина замедлен у носителей CYP2D6\*10 (метаболизм других субстратов CYP2D6 – трамадол, галоперидол, кломипрамин не изменен) [21].

У европейцев данный вариант практически не встречается, тогда как его частота в азиатских популяциях чрезвычайно высока, например, в Малайзии до 43% населения являются носителями этого гена [21].

В последние годы проведено множество исследований по изучению особенностей фармакокинетики метопролола при дефектных вариантах гена CYP2D6. В 1999г при сравнении фармакокинетики метопролола и мочевой экскреции его метаболита ( $\alpha$ -гидроксиметопролол) у здоровых китайских добровольцев были обнаружены значимые различия в изучаемых показателях в зависимости от аллельных вариантов гена CYP2D6 [22].

Отмечено, что у здоровых европейских добровольцев носительство функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 приводит к более высоким значениям максимальной концентрации метопролола в плазме крови, площади под кривой и снижению клиренса данного вещества вследствие замедления биотрансформации [23]. При применении метопролола в дозе 100 мг/сут. у носителей дефектных аллелей гена CYP2D6 наблюдали более выраженное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). Такие изменения характерны как для короткоживущих, так и для пролонгированных форм метопролола [24]. У носителей дефектных аллелей гена CYP2D6, страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), равновесная концентрация метопролола была в 3–6 раз выше по сравнению с пациентами-носителями

Таблица 3

Доказательная база раннего применения  $\beta$ -АБ при ОКС [1,2]

| Показания и результаты                  | Класс доказательности | Уровень доказанности |
|-----------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Острый ИМ                               |                       |                      |
| Per os всем пациентам с ИМ              | 1                     | A                    |
| Уменьшение ишемической боли             | 1                     | B                    |
| Контроль АД и ЧСС                       | 1                     | B                    |
| Профилактика внезапной сердечной смерти | 1                     | A                    |
| Устойчивая желудочковая тахикардия      | 1                     | C                    |
| Наджелудочковые тахикардии              | 1                     | C                    |
| Ограничение размеров некроза            | 11a                   | A                    |
| <b>Внутривенное введение</b>            | 1                     | B                    |
| ОКС без подъема сегмента ST             |                       |                      |
| ИМ в анамнезе                           |                       |                      |
| Улучшение выживаемости                  | 1                     | A                    |
| Предупреждение повторного ИМ            | 1                     | A                    |
| Контроль ишемии миокарда                | 1                     | A                    |
| Нет ИМ в анамнезе                       |                       |                      |
| Улучшение выживаемости                  | 1                     | C                    |
| Предупреждение повторного ИМ            | 1                     | B                    |
| Контроль ишемии миокарда                | 1                     | A                    |

ми нормальных аллелей гена CYP2D6. Наличие дефектных аллелей сопровождалось менее выраженным повышением ЧСС в ответ на введение изопроterenолола — 38% vs 58% соответственно ( $p=0,001$ ) [25]. Авторы пришли к выводу, что более высокая равновесная концентрация метопролола в плазме способствует более выраженной блокаде  $\beta$ -адренорецепторов, что является потенциальным фактором риска появления различных нежелательных явлений [26]. При изучении генотипа CYP2D6 у 26 пациентов с развившимися серьезными нежелательными событиями на фоне приема метопролола (гипотония, выраженная брадикардия, тяжелые нарушения проводимости) показано, что 38% из них являлись гомозиготами по дефектным аллелям гена CYP2D6. Частота носительства таких аллелей в этой подгруппе в 5 раз превышала аналогичные показатели в группе без развития подобных нежелательных явлений [27]. При обследовании 121 пациента с ССЗ они были разделены на четыре группы: быстрые метаболитаторы (несущие > 2 функционально активных аллелей), нормальные метаболитаторы (несущие 2 функциональные аллели), промежуточные метаболитаторы (несущие 1 функционально дефектную аллель), медленные метаболитаторы (несущие 2 функционально дефектные аллели). Нежелательные явления на фоне приема метопролола появились у 16% пациентов из групп медленных и промежуточных метаболитаторов и только у 4% больных в группах нормальных и быстрых метаболитаторов ( $p=0,056$ ) [28].

Известны результаты работ, свидетельствующие о том, что при ХСН целевые дозы метопролола у носителей дефектных вариантов гена CYP2D6 должны составлять не более 50 мг/сут., а прием бо-

лее высоких доз способен увеличить частоту декомпенсации СН [21,29].

Таким образом, значительная частота носителей дефектных аллелей гена CYP2D6 в азиатской популяции (100% участников проекта COMMIT), могла послужить причиной более высокой частоты кардиогенного шока в группе метопролола.

Есть данные, свидетельствующие об эффективности и хорошей переносимости в/в  $\beta$ -АБ у пациентов с ИМ и СН. Был проведен анализ в подгруппах больных, участвовавших в исследовании Goteborg Metoprolol Trial [7]. В него включили 262 пациентов 40-74 лет, доставленных в стационар в течение первых 48 часов после начала клиники острого ИМ, с признаками ХСН средней степени. Сразу после поступления в стационар больные получали либо плацебо, либо метопролол (15 мг в 3 в/в инъекциях, затем 200 мг per os в течение 3 месяцев). Через 3 месяца смертность составила 10% в группе метопролола и 19% в группе плацебо ( $p=0,036$ ); через год — 14% и 27% соответственно ( $p=0,0099$ ). Статистически достоверные различия по параметрам безопасности и переносимости между группами отсутствовали [7].

В таблице 3 суммирована доказательная база по использованию  $\beta$ -АБ в остром периоде ИМ, изложенная в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Американского кардиологического колледжа/Американской ассоциации сердца.

Таким образом, учитывая все, нередко противоречивые, результаты исследований по применению в/в  $\beta$ -АБ при ОКС, можно прийти к заключению. Позиция Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации сердца, представляется наиболее разумной — «...наличие умеренной СН в ранние сроки острого ИМ  $\uparrow$  ST

следует считать препятствием для раннего в/в введения  $\beta$ -АБ до момента ее компенсации. Тем не менее, это является строгим показанием к назначению  $\beta$ -АБ *per os* до выписки из стационара». В отношении ОКС без подъема сегмента ST мнение более определенное — раннее назначение  $\beta$ -АБ яв-

ляется несомненным способом улучшения прогноза пациента. В настоящее время наиболее доказанная база среди  $\beta$ -АБ для в/в введения есть у метопролола. Данный препарат можно рекомендовать для назначения в ранние сроки всем пациентам с ОКС при отсутствии противопоказаний.

## Литература

1. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-62.
2. Явелов И.С. Применение бета-адреноблокаторов при сердечно-сосудистых заболеваниях: современные рекомендации. *Cons Med* 2005; 7: 945-56.
3. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
4. A Statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. *Circulation* 2001; 104: 1577-9.
5. Third Joint Task Force of the European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
6. The MIAMI Trial Research Group: metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6: 199-211.
7. 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 (a subgroup analysis of the Goteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol* 1997; 80: J40-4.
8. ISIS-1 collaborative group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; 2: 57-66.
9. ISIS-1 collaborative group. Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 1: 921-3.
10. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) collaborative group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
11. Owen A. Intravenous beta-blockade in acute myocardial infarction: should be used in combination with thrombolysis. *BMJ* 1998; 317: 226-7.
12. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B study. *Circulation* 1991; 83: 422-37.
13. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, et al. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *JACC* 1993; 22: 407-16.
14. Basu S, Senior R, Raval U, et al. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction: a placebo-controlled, randomised trial. *Circulation* 1997; 96: 183-91.
15. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *JACC* 1998; 32: 634-40.
16. Rogers W, Canto J, Lambrew C, et al. Temporal Trends in the Treatment of Over 1.5 Million Patients With Myocardial Infarction in the U.S. from 1990 Through 1999 The National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *JACC* 2000; 36: 2056-63.
17. Gardtman M, Dellborg M, Brunnhage C, et al. Effect of intravenous metoprolol before hospital admission on chest pain in suspected acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 821-9.
18. COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. *Lancet* 2005; 366: 1622-32.
19. Idle J, Mahdoub A, Lancaster R, et al. Hypotensive response to debrisoquine and hydroxylation phenotype. *Life Sci* 1978; 22: 979-83.
20. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. Москва «Реафарм» 2004; 18-27; 40-7.
21. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В. и др. Клиническая фармакокинетика бета-адреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии. *Сердце* 2006; 3: 162-5.
22. Huang J, Chuang S, Cheng C, et al. Pharmacokinetics of metoprolol enantiomers in Chinese subjects of major CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 402-7.
23. Kirchheiner J., Heesch C. Bauer S. Elmpact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P4502D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 302-12.
24. Kozytchev R, Alken R, Vlahov V, et al. Influence of the cytochrome P4502D6\*4 allele on the pharmacokinetics of controlled-release metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 469-74.
25. Rau T, Heide R, Bergmann K, et al. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 465-72.
26. Nozawa T, Taguchi M, Tahara K, et al. Influence of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma concentration and beta-adrenergic inhibition during long-term treatment: a comparison with bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 713-20.
27. Wuttke H, Rau T, Heide R, et al. Increased frequency of cytochrome P4502D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 429-37.
28. Fux R, Meisner C, Schwab M, et al. Rationale and methods of UNAMET study — a contribution to quality improvement in pharmacotherapy. *Z Arztl Fortbild Qual* 2004; 98: 689-94.
29. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В. и др. Влияние генетического полиморфизма в гене цитохрома P4502D6 на фармакокинетику, фармакодинамику и клиническую эффективность бета-адреноблокатора метопролола у больных хронической сердечной недостаточностью. *Мед генетика* 2005; 2: 76-81.

Поступила 26/09-2007