

УДК 616.12:615.225

## КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА У БОЛЬНЫХ ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

© Прибылова Н.Н., \* Осипова О.А.

Кафедра внутренних болезней ФПО  
Курского государственного медицинского университета, Курск;  
\* кафедра внутренних болезней № 1 медицинского факультета  
Белгородского государственного университета, Белгород;  
Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород  
E-mail: [osipova@bsu.edu.ru](mailto:osipova@bsu.edu.ru)

Рациональным обоснованием применения бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности (ХСН) является блокада симпатико-адреналовой системы, находящейся в состоянии хронического повышения активности, что стимулирует дальнейшее прогрессирование ХСН и сопровождается изменением структурно-функциональных свойств левого желудочка. Применение метопролола сукцината в дозе 1,5 мг/кг массы тела у 67 больных постинфарктным кардиосклерозом в течение года приводило к увеличению фракции выброса, уменьшению функционального класса ХСН и стенокардии, снижению летальности постинфарктных больных и сопровождалось улучшением диастолических свойств миокарда левого желудочка.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, бета-блокаторы, ремоделирование, диастолическая функция сердца.

### CLINICAL AND MORPHOLOGICAL EFFECTS OF METOPROLOL SUCCINATE IN PATIENTS SUFFERING FROM POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

*Pribylova N.N., Osipova O.A.*

Department of Internal Diseases N 1 of Postgraduate Faculty of the Kursk State Medical University, Kursk;  
Department of Internal Diseases of the Medical Faculty of the Belgorod State University, Belgorod;  
St. Joasaph's Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod

Rational ground for the use of beta-adrenoblockers for the patients, suffering from Chronic Heart Failure (CHF) is blockade of simpatico-adrenal system which is in a condition of chronic increase in the activity that stimulates further progression of CHF and is accompanied by the change of structurally functional properties of the left ventricle. The observation of 67 patients, suffering from cardiosclerosis for a year showed that taking Metoprolol succinate in a dose of 1.5 mg/kg of body weight led to the increase in left ventricle release fraction, decrease in CHF functional class and stenocardia, lowering the mortality of postinfarction patients, and was accompanied by the improvement of diastole characteristics of the left ventricular myocardium.

**Key words:** Chronic Heart Failure (CHF), postinfarction cardiosclerosis, beta-adrenoblockers, remodeling, diastole heart function.

Концепция бета-блокады, предложенная в качестве одного из лечебных методов при хронической сердечной недостаточности (ХСН) в 70-е годы, была подтверждена в последующем на больших выборках плацебо-контролируемых клинических испытаний [10, 12, 17, 18, 19]. К настоящему моменту существуют убедительные доказательства эффективности бета-блокаторов в качестве одного из основных средств при лечении ХСН [2, 3, 7, 13, 12]. Вместе с тем остается спорным ряд вопросов, касающихся лечебного использо-

вания бета-адреноблокаторов. Особенно это касается необходимости их использования при постинфарктном кардиосклерозе, как наиболее частой причине ХСН. Заслуживает особого внимания изучение влияния бета-адреноблокаторов на структурно-функциональные механизмы развития ХСН, ремоделирование миокарда [1] и определение его роли в формировании аритмий [22, 23], систолической и диастолической функции, летальности [13, 15, 19, 21], а также особенно фармакодинамического действия отдель-

ных препаратов на состояние миокарда [11, 15, 21].

Важным вопросом, характеризующим действие бета-адреноблокаторов, представляются особенности блокады бета-рецепторного аппарата миокарда и сосудов [11, 18, 21]. По своему механизму действия бета-блокирующие средства подразделяются на неизбирательные бета-блокаторы, примером которых является пропранолол, тимолол, избирательные бета-1-блокаторы; такие как метопролол, атенолол и бисопролол, бетаксолол. Примером третьего поколения являются бета-блокаторы, сочетающие различные механизмы действия на симпатoadреналовый рецепторный аппарат миокарда и сосудов и обладающие спазмолитической и метаболической активностью: карведилол и небиволол [14, 24]. Исходя из этих теоретических предположений, можно ожидать различную степень клинической эффективности бета-блокаторов при сердечной недостаточности, особенно в случаях, где причиной ХСН является миокардиопатия ишемической этиологии, в том числе и постинфарктный кардиосклероз [7]. Последний, как известно, характеризуется преимущественным увеличением количества бета-2-рецепторов и влиянием на особенности их распределения в миокарде и течение ХСН.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности метопролола сукцината на течение ХСН у больных постинфарктным кардиосклерозом и связь фармакодинамических воздействий на сократительные и гемодинамические характеристики миокарда.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения работы были обследованы 276 пациентов (128 мужчин и 81 женщина) постинфарктным кардиосклерозом, спустя 4 месяца после перенесенного инфаркта миокарда и после 1 года лечения и наблюдения в условиях областной поликлиники. Методом случайного распределения пациентов каждому четвертому больному был назначен метопролола сукцинат (препарат беталок ЗОК, "Астразенека", Великобритания) в дозе 1,5 мг/массы тела в сутки (12,5 – 50 мг). Сра-

внение полученных данных проводилось между двумя группами: леченных метопролола сукцинатом (n=67) и общей группой (n=209).

Диагноз постинфарктного кардиосклероза устанавливался на основании наличия подтвержденного инфаркта миокарда (QS и Q), данных объективного и инструментального методов исследования: ЭКГ и эхокардиографии. При определении функционального класса (ФК) ХСН пользовались классификацией Нью-Йоркской ассоциации сердца (1964) и ФК стенокардии соответственно с классификации Канадской ассоциации кардиологов. Все пациенты перенесли инфаркт миокарда, из которых 27 (10%) – дважды. Стабильная стенокардия I ФК имела место у 90 (33,5%), II ФК – у 98 (36,4%), III ФК – у 34 (8,3%), IV ФК – у 22 (8,2%), 45 (16,7%) пациентов не страдали стенокардией на момент обследования. Среди факторов риска развития ИБС у пациентов были выявлены: гипертоническая болезнь у 184 (68,4%) больных, курение на момент обследования у 18 (6,9%) больных, курение более чем 10 лет назад у 124 (46%), ожирение имели 24 (8,9%) пациента, сахарным диабетом страдали 27 (10%) пациентов. У 153 пациентов (56,9%) установлены нарушения ритма: 93 имели экстрасистолическую и 44 – мерцательную аритмию. Наджелудочковая тахикардия была в анамнезе у 9 больных и атриовентрикулярная блокада I-II степени – у 7. В работу не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией печени, почек, органов дыхания с нарушением их функции, сахарным диабетом 1-го типа, нарушением мозгового кровообращения, онкологическими заболеваниями, пороками сердца, кардиомиопатиями, неконтролируемой артериальной гипертензией.

Обследуемые больные были разделены на группы по ФК ХСН. ХСН I ФК диагностирована у 39 (14,5%), ХСН II ФК – 58 (21,6%), III ФК ХСН – 149 (55,4%) и IV ФК ХСН – у 23 (8,5%) пациентов. Умерло больных за весь период наблюдения 33 (25,4%), из которых 31 (22,6%) от сердечно-сосудистых заболеваний. Причиной летальности, кроме сердечно-сосудистых заболеваний, были онкологические заболевания – 1 больной, и цирроз печени – 1 больной. Из умерших от сердечно-сосудистых заболеваний получали метопро-

лола сукцинат 8 и не получали – 23. Смертность составила у лиц, леченных метопрололом сукцинатом, 11,9% и 25,4% у не получающих препарат. Сравнительные характеристики общей группы больных и пациентов, леченных метопрололом сукцинатом, в дальнейшем существенно между собой не отличались.

Структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка изучались при помощи эхокардиографии в М-режиме датчиком 3,5 МГц по общепринятой методике [6, 25]. Определялись следующие показатели: конечно-систолический объем (КСО, см<sup>3</sup>), конечно-диастолический объем (КДО, см<sup>3</sup>); толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖд, см) и межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖЛЖд, см), относительная толщина стенок левого желудочка (ОТСЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>), ударный объем (УО л/м<sup>2</sup>), фракция выброса (ФВ, %), степень циркулярного укорочения размеров левого желудочка ( $\Delta S$ , %). Диастолическая функция левого желудочка изучалась по определению скорости раннего (Е) и предсердного (А) потока диастолического наполнения (Е) и их соотношения (Е/А), времени изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT, с) и DT (с) – времени замедления раннего диастолического наполнения. Обнаружено два типа нарушения диастолической функции. Среди больных, леченных метопрололом, нарушение релаксации – у 43,1% и псевдонормальный тип – у 59,9%.

Для лечения больных использовали традиционные схемы лечения ХСН: пролонгированные нитраты получали 98%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента 62%, антиагреганты (53%), липидокорректирующие препараты (статины – 43%) и при необходимости сердечные гликозиды (12%), диуретики и антагонисты кальция (амлодипин) – 72%. Метопрололом сукцинат был использован у 67 больных. После выписки обследуемых из лечебного учреждения контроль за состоянием и коррективы в схеме лечения осуществлялся при осмотре в поликлинике, а при необходимости - в стационаре. Повторное обследование проводили через 16 недель после первичного осмотра больного и через год.

Статистическая обработка полученных данных была проведена на персональном компьютере методом вариационной статистики с использованием пакета программ и оценкой достоверности с помощью критерия Стьюдента (t). Данные представлены в виде ( $M \pm m$ ) [5, 8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 67 больных, леченных метопрололом сукцинатом, повышение уровня артериального давления (АД) выше 139/84 мм рт.ст. при взятии под наблюдение было установлено у 55 больных (82%) и 139/85 мм рт.ст. и ниже – у 12 больных (18%). Из больных с повышенным АД лечение метопрололом сукцинатом, в течение 4 месяцев сопровождалось снижением АД менее 140 и 95 мм рт.ст. у 42 (76,4%), а у остальных для достижения целевого снижения АД возникла необходимость в добавлении амлодипина (12,5 мг/сут) и индапамида (1,5 мг/сут). Снижение АД сопровождалось уменьшением частоты сердечных сокращений (табл. 1) и улучшением ФК ХСН, стенокардии, а также увеличением ФВ левого желудочка сердца. К концу годичного наблюдения ФК ХСН уменьшился на 26,7%, ФК стенокардии – на 16,3% и фракция выброса увеличилась на 34,2%. Улучшение клинического состояния сопровождалось уменьшением летальности больных с постинфарктным кардиосклерозом. Летальность больных, не принимавших метопрололом сукцинат, составила 25,4% за год наблюдения и леченных метопрололом сукцинатом 11,9% ( $p=0,014$ ).

В целом влияние метопрололом сукцината проявлялось улучшением самочувствия, уменьшением ФК ХСН и ФК стенокардии и существенным уменьшением летальности. Лечение сопровождалось изменением структурно-функциональных и гемодинамических показателей левого желудочка сердца (табл. 2). Через 4 месяца под влиянием метопрололом сукцината отмечена тенденция к уменьшению конечно-диастолического объема на 4,5% ( $p=0,1$ ) и статистически достоверное снижение конечно-диастолического объема на 12,2% ( $p=0,008$ ) при некотором недостоверном уменьшении индекса массы миокарда.

Влияние метопролола сукцината на основные клинические показатели больных постинфарктным кардиосклерозом (M±m, n=67)

Клинические показатели	Статистические показатели			
	До лечения М-1	Через 4 месяца лечения М-2	Через 1 год лечения М-3	% изменений средних показателей (М-1 в сравнении с М-3)
	n=67	n=62	n=59	
ЧСС	89±4	72±3,0*	71±4,1*	-20,2%
АД				
Систолическое	172±4,7	156±3,1**	153±2,8*	11%
Диастолическое	101±3,0	84±3,0*	83±3,1*	17,8%
ФК ХСН	3,0±0,04	2,4±0,02*	2,2±0,02*	-26,7%
ФВ, %	43,3±1,5	46,0±1,7	49,0±1,7**	+13,2%
ФК стенокардии	1,9±0,02	1,6±0,03*	1,4±0,05*	-16,3%

Примечание: \* – p<0,01 по сравнению с группой больных до лечения; \*\* – p<0,05 по сравнению с больными до лечения.

Таблица 2

Изменение структурно-функциональных показателей левого желудочка под влиянием терапии метопролола сукцинатом

Структурно-функциональные показатели	Статистические показатели		
	До лечения	На фоне лечения в течение 4 месяцев	P
КДО, см <sup>3</sup>	114,7±27,7	112,5±26,8	0,1
КСО, см <sup>3</sup>	44,2±21,1	35,9±18,5	0,008
ИММлж, ед	91,1±19,3	90,8±18,2	0,6
ИОТлж, ед	0,48±0,09	0,48±0,09	0,8
СУР, %	34,4±10,1	39,2±9,7	0,006
СЦУ, окр/с	1,15±0,35	1,25±0,36	0,01
ФВ, %	61,9±13,2	68,5±11,7	0,004
УО, мл	69,5±19,1	76,5±18,0	0,2
СИ, л/(мин×м <sup>2</sup> )	2,87±0,9	3,18±1,14	0,4

Уменьшение дилатации левого желудочка сопровождалось достоверным увеличением ФВ на 13,1% (p=0,004) степени укорочения размеров левого желудочка на 16,1% (p= 0,006) и скорости циркулярного укорочения волокон миокарда на 13,6% (p=0,01). Несколько увеличились ударный объем и сердечный индекс – на 7,1% и 9,2% (p=0,2 и p= 0,4 соответственно).

В целом улучшение сократительной функции левого желудочка преобладало над улучшением его насосной функции и не влияло на величину мышечной массы миокарда. Оценка диастолической функции по показателям трансмитрального кровотока проводи-

лась в зависимости от типа нарушения диастолической дисфункции: нарушенной релаксации и псевдонормальному типу (табл. 3). Анализируя влияние метопролола сукцината на показатели диастолической функции у больных с нарушенной релаксацией выявлено (табл. 3) достоверное увеличение показателя E/A (отношение периода раннего диастолического и предсердного наполнения) на 31,7% (p=0,01), а также тенденция к уменьшению показателя времени изоволюмического расслабления (p=0,07). Эти изменения свидетельствуют, что под влиянием терапии метопролола сукцинатом у больных с диастолической дисфункцией по типу ре-

Таблица 3

Изменение показателей диастолической функции ЛЖ у больных с диастолической дисфункцией по типу нарушения релаксации под влиянием терапии метопролола сукцинатом

Структурно-функциональные показатели	Статистические показатели		
	До лечения n=67	На фоне лечения (4 месяца) n=64	P
E/A	0,85±0,24	1,02±0,28	0,01
DT, мс	191,6±32,6	182,6±45,2	0,15
IVRT, мс	87,3±10,4	72,8±6,4	0,07

Таблица 4

Изменение показателей диастолической функции ЛЖ у больных с диастолической дисфункцией по типу псевдонормализации под влиянием терапии метопролола сукцинатом

Показатели	До лечения n=67	После 4 месяцев лечения	P
E/A	1±0,17 1 (0,89-1,06)	0,86±0,21 0,80 (0,71-1)	0,005
DT, мс	153,6±47,4 156,5 (107-183)	161,5±37,5 168 (130-183)	0,3
IVRT, мс	69,4±6,6 68 (68-76)	75,88±8,11 76 (68-83)	0,03

лаксации увеличилась скорость диастолического расслабления миокарда (E), что находит свое подтверждение в изменении показателя E/A и времени изоволюмического расслабления. Влияние метопролола сукцината на состояние диастолической функции по псевдонормальному типу проявлялось (табл. 4) достоверным уменьшением показателя E/A на 20% ( $p=0,005$ ) за счет увеличения скорости предсердного диастолического наполнения и времени изоволюмического расслабления на 11,8% ( $p=0,03$ ), в то время как показатель времени замедления потока раннего наполнения увеличился на 7,3% ( $p=0,3$ ).

Таким образом, у больных с исходной диастолической дисфункцией псевдонормального характера, где имеет место снижение вклада предсердия в диастолу, метопролол сукцинат приводил к улучшению диастолической функции, за счет повышения вклада предсердия в процесс диастолического наполнения, что проявляется уменьшением показателя E/A и увеличением IVRT при не-

изменившемся DT. Формирование постинфарктного кардиосклероза, приводящее к изменению размеров полости левого желудочка сердца и его геометрической формы, принято обозначать постинфарктным ремоделированием [1, 4]. Следствием указанных изменений является появление систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [15, 16, 21], причем нарушение диастолической функции появляется в более ранние сроки постинфарктного кардиосклероза. Среди препаратов, обладающих быстрым и моделирующим влиянием на состояние сердечно-сосудистой системы, одно из первых мест занимают бета-адреноблокаторы [17, 19, 20]. Из медикаментозных средств именно блокаторы бета-адренергических рецепторов положительно влияют на долгосрочный прогноз и выживаемость больных [9, 10, 12, 14, 17].

В практическом отношении результаты наших исследований представляют интерес с точки зрения уменьшения сердечной недостаточности, обусловленной постинфарктным кардиосклерозом, под влиянием избиратель-

ного действия бета-адреноблокатора на отдельные типы дисфункции миокарда [22, 23].

Фармакологические свойства лекарственных средств, блокирующих бета-адренергические рецепторы, наиболее часто применяемые для лечения ХСН, зависят от избирательности их блокады бета-1 и бета-2-рецепторов и нормализации таковых [11, 20, 21, 24]. Острые фармакодинамические эффекты бета-адреноблокаторов более прогнозируемы и существенно отличаются от таковых при длительном применении, особенно наличии сердечной недостаточности. Об этом свидетельствует уменьшение клинического класса ХСН и летальности. Возможно, это связано со снижением адренергической нагрузки и кардиоселективной блокадой рецепторов, изменением атриовентрикулярного градиента и сократимости [15]. Вместе с тем важным элементом трансформации рецепторного сигнала в окончательный результат является то, что метопролола сукцинат оказывает действие на структурно-функциональные взаимоотношения миокарда и на состояние диастолической функции, а также регрессии патологического ремоделирования миокарда. С этой точки зрения использование бета-адренергической блокады целесообразно на начальных фазах развития сердечной недостаточности, поскольку через ее посредство устраняются механизмы диастолической дисфункции сердца, обеспечивается положительное инотропное действие на миокард, о чем свидетельствуют наши данные, а также устраняется патологическое ремоделирование миокарда левого желудочка.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Хроническое применение метопролола сукцината у больных постинфарктным кардиосклерозом улучшает клиническое течение заболевания и уменьшает летальность больных.

2. Положительные фармакодинамические эффекты метопролола сукцината связаны с улучшением диастолической функции, уменьшением дилатации левого желудочка, степени и скорости укорочения волокон миокарда, что и реализуется в улучшении фракции выброса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Беленков Ю.Н.* Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // Журн. сердеч. недост. – 2002. – № 3–4. – С. 12–16.
2. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю.* Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. – М.: Media Medica, 2001. – 266 с.
3. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т.* Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
4. *Белов Ю.В., Вараксин В.А.* Постинфарктное ремоделирование левого желудочка. – М.: Де-Ново, 2002. – 199 с.
5. *Лапач С.П., Губенко А.В., Бабиц П.П.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев: Морион, 2000. – 319 с.
6. *Мухарлямов А.М., Беленков Ю.Н.* Ультразвуковая диагностика в кардиологии. – М.: Медицина, 1981. – 158 с.
7. *Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2007. – Т. 8, № 1(39). – С. 4–41.*
8. *Сенетлиев Д.А.* Статистические методы в парных медицинских исследованиях. – М., 1968. – 419 с.
9. *Devereux R.B., Alonso R., Lutas E.M. et al.* Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings // *Am. J. Cardiol.* – 1986. – V. 7. – P. 450–458.
10. *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL Randomized intention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 2001–2007.
11. *Goldstein S.* Benefits of beta-blocker therapy for heart failure. Weighing the evidence // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162. – P. 641–648.
12. *Gottlieb S.S., Fisher M.L., Kjekshus J.* Tolerability of beta-blocker initiations and titration in the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1182–1188.
13. *Hja Imarson A., Goldstein S., Fagerberg B. et al.* Effects of controlled release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure // *J.A.M.A.* – 2000. – Vol. 283. – P. 1295–1302.
14. *Krum H., Roecker F.B., Monacsi P.* Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure // *J.A.M.A.* – 2003. – Vol. 289. – P. 712–718.
15. *Lenihan D., Gerson M.* Effects, of changes in atrioventricular gradient and contractility on left ventricular filling in human diastolic cardiac dys-

- function // *Am. Heart J.*, 1996. – Vol. 132, N 6. – P. 1179–1188.
16. *Lenihan D., Gerson M.* Mechanisms, diagnosis and treatment of diastolic heart failure // *Am. Heart J.* – 1995. – Vol. 130, N 1. – P. 153–166.
  17. *Packer M., Antonopoulos G.V., Berlin J.A. et al.* Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular function in heart failure: results of a meta-analysis // *Amer. Heart J.* – 2001. – Vol. 141. – P. 899–907.
  18. *Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. et al.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1651–1658.
  19. *Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G.F. et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): a randomized controlled trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 7–13.
  20. *Prakash A., Markham A.* Metoprolol. A review of its use in chronic heart failure I // *Drugs.* – 2000. – Vol. 60, N 23. – P. 647–678.
  21. *Richards A.M., Doughty R., Nicholls M.G. et al.* Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99, N 6. – P. 786–791.
  22. *Stilli D., Sgoifo A., Macchi A. et al.* Myocardial remodeling and arrhythmogenesis in moderate cardiac hypertrophy in rats // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 200, N 1. – P. 142–150.
  23. *Sutton M., St. John T., Lee D., Roulean J.L. et al.*, Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, N 20. – P. 2577–2582.
  24. *Tendera M.* Epidemiology treatment and guidelines for treatment of heart failure in Europe // *Eur. Heart J.* – 2008. – N 7. – P. 5–10.
  25. *Yaoita H., Sakabe A., Maehara K., Maruyama Y.* Different Effects of Carvedilol, Metoprolol, and Propranolol on Left Ventricular Remodeling After Coronary Stenosis or After Permanent Coronary Occlusion in Rats // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 975–980.