

Лечение стабильной ишемической болезни сердца: фокус на β -адреноблокаторы

В.И. Маколкин

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Stable coronary heart disease treatment: focus on beta-adrenoblockers

V.I. Makolkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

В статье рассматривается возможность лечения стабильной стенокардии β -адреноблокатором длительного действия – метопролола сукцинатом. Препарат эффективен, метаболически нейтрален, обладает хорошей переносимостью и может назначаться при сопутствующей патологии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, β -адреноблокаторы.

Stable angina treatment with a prolonged-action beta-adrenoblocker, metoprolol succinate, is discussed. The medication is effective, metabolically neutral, well tolerated and could also be used in patients with comorbidities.

Key words: Coronary heart disease, stable angina, beta-adrenoblockers.

Среди различных заболеваний сердечно-сосудистой системы ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое «почетно печальное» место. Актуальность проблемы ИБС обусловлена тем, что это заболевание весьма широко распространено и является основной причиной смертности, а также хронической сердечной недостаточности (ХСН). ИБС является многофакторным заболеванием, а сложность ее диагностики на ранних стадиях развития общеизвестна. Одно из наиболее частых проявлений ИБС – стабильная стенокардия (СС). Наиболее типичным ее симптомом считают загрудинную боль сжимающего характера, возникающую при физической нагрузке (ФН), эмоциональном стрессе, выходе на холод, ходьбе против ветра, в покое после обильного приема пищи. Этот тип стенокардии называют «стабильной стенокардией напряжения».

Распространенность стенокардии в значительной степени зависит от возраста и пола. У лиц в возрасте 45-54 лет стенокардия напряжения наблюдается у 2-5% мужчин и 0,5-1% женщин, в возрасте 65-74 года – у 11-20% мужчин и 10-14% женщин. У 20% пациентов приступы стенокардии предшествовали развитию инфаркта миокарда (ИМ), постинфарктная стенокардия наблюдается у 50% больных. В России ~ 10 млн. трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них имеют СС. Смертность от ИБС у лиц в возрасте < 65 лет за последние 20

лет снизилась на 50%, что следует связать с более активной тактикой лечения острого ИМ (ОИМ): применение тромболиза, ранняя реваскуляризация, однако общая смертность от ИБС осталась неизменной. Это можно объяснить постарением населения, когда смертность закономерно возрастает, несмотря на применение современных лекарственных препаратов. Смертность от ИБС у мужчин в возрасте < 65 лет в 3 раза выше, нежели у женщин; в более старшем возрасте смертность у обоих полов выравнивается, а после 80 лет становится в 2 раза выше у женщин, чем у мужчин. Важно, что в популяции только 40-50% больных стенокардией знают о своем заболевании и не принимают показанного им лечения [1].

Основной причиной развития ИБС является атеросклероз коронарных артерий (КА), приступы стенокардии значительно реже возникают при неизменных КА. Факторами, способствующими развитию болезни, являются функциональная перегрузка сердца, гистотоксический эффект катехоламинов, изменения в свертывающей и антисвертывающей системах крови, недостаточное развитие коллатерального кровообращения. Развитие приступа стенокардии обычно сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), что наблюдается при ФН, психоэмоциональном напряжении, приеме алкоголя. Тахикардии в настоящее время

придается существенное значение, т.к. она увеличивает потребления кислорода миокардом и снижает коронарный кровоток, укорачивая период диастолы сердца. Работы, выполненные в последние 15–20 лет, показали самостоятельное значение увеличения ЧСС как фактора риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2–5]. Этот факт диктует широкое применение препаратов, замедляющих сердечный ритм. Такими являются β -адреноблокаторы (β -АБ) в качестве базисной терапии ИБС и, в частности, СС напряжения.

СС в «чистом» виде встречается существенно реже, нежели в сочетании с другой патологией сердечно-сосудистой системы. Подобное сочетание наблюдается весьма часто – 82% [6]. В частности, СС в 70% сочетается с артериальной гипертонией (АГ) [7], с ХСН [8] – у 46% женщин и 22% мужчин, с нарушениями ритма сердца – в 63% [9], 43% пациентов с СС имеют в анамнезе ИМ [10]. СС можно наблюдать у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2), с заболеваниями периферических артерий (ЗПА) атеросклеротического происхождения, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Все это может влиять на выбор и тактику лечения, в т.ч. того или иного β -АБ.

Известно, β -АБ представляют собой весьма неоднородную по своим фармакологическим и фармакокинетическим эффектам группу лекарственных препаратов, поэтому свойства какого-либо одного из них, например, широко распространенного в мире и стране атенолола, ни в коем случае нельзя переносить на все остальные препараты. К сожалению, подобная тенденция просматривается во многих отечественных и зарубежных публикациях. Единственным общим свойством всей этой группы препаратов является конкурентный антагонизм в отношении β_1 -адренергических рецепторов. Наряду с подавлением β_1 -адренергических рецепторов могут блокироваться или не блокироваться β_2 - и β_3 -адренорецепторы. Способность различных β -АБ воздействовать на β_3 -адренорецепторы недостаточно изучена.

В ноябре 2006г были опубликованы новые Рекомендации Европейского общества кардиологов, посвященные лечению СС. Предыдущие Рекомендации увидели свет в 1997г. Вполне естественно, что за этот период изменились некоторые подходы к лечению, появились новые направления медикаментозной терапии, однако, значение β -АБ не было поставлено под сомнение, причем это касалось как больных, перенесших ранее ОИМ, так и страдающих стабильной формой ИБС. Эта большая группа препаратов относится к антиангинальным средствам гемодинамического действия. Их совершенствование шло по нескольким направлениям:

- получение высоко кардиоселективных препаратов, действующих преимущественно на β_1 -рецепторы, но никак не на β_2 -рецепторы;

- получение лекарств пролонгированного действия (препараты 1-го поколения необходимо было принимать 3 раза в сутки).

В настоящее время для лечения ИБС, как впрочем, АГ и ХСН, используются именно кардиоселективные препараты, основным свойством которых является преимущественная блокада β_1 -адренорецепторов. Гидрофильный препарат 2-го поколения атенолол, по неясным причинам рассматриваемый как эталонный β -АБ и широко используемый в таких крупных исследованиях, как INVEST (**I**nternational **V**erapamil **S**R/**T**randolapril study), LIFE (**L**osartan **I**ntervention **F**or **E**ndpoint reduction in hypertension), ASCOT-BPLA (**A**nglo-**S**candinavian **C**ardiac **O**utcomes **T**rial – **B**lood **P**ressure **L**owering **A**rm) и др., обладает целым спектром неблагоприятных эффектов и противопоказаний к применению: бронхоспазм, сужение периферических сосудов, повышение атерогенности плазмы крови, гиперурикемия, гиперкалиемия, эректильная дисфункция. В связи с этим, необходимо еще раз напомнить: следует назначать именно кардиоселективные, липофильные препараты 2-го поколения, блокирующие преимущественно β_1 -адренорецепторы, в значительно меньшей степени обладающие побочными эффектами, нежели препараты 1-й генерации и водорастворимый препарат 2-й генерации – атенолол.

Среди многочисленных препаратов 2-й генерации больший интерес представляет липофильный метопролол, появившийся на фармацевтическом рынке в 70-х годах прошлого столетия и выпускаемый в настоящее время в трех формах: метопролола тартрат короткого и длительного действия, а также метопролола сукцинат, который воздействует практически на все этапы сердечно-сосудистого континуума; при этом достаточная терапевтическая концентрация препарата в крови остается малоизменной даже при однократном приеме в сутки. Таблетка метопролола сукцината разработана на основе высоких фармацевтических технологий: в ней содержится несколько сот гранул метопролола сукцината. После попадания в желудочно-кишечный тракт под воздействием соляной кислоты и ферментов каждая гранула распадается в заданном для нее режиме для последующего проникновения через слизистую оболочку желудка и далее функционирует как самостоятельная система доставки препарата в кровоток. Процесс всасывания составляет 20 ч. Подобная форма высвобождения позволяет поддерживать практически постоянную концентрацию препарата в крови, в отличие от «обычного» (короткодействующего) метопролола тартрата. Метопролола сукцината Беталок ЗОК® (АстраЗенка, Великобритания) выпускается в таблетках по 25 мг, 50 мг, 100 мг.

Появление на фармацевтическом рынке β -АБ позволило лечить ИБС, в частности СС, более эффективно, нежели это было возможно при назначении только нитратов короткодействующих и про-

лонгированных, к тому же не влияющих на прогноз больных ИБС.

В соответствии с современными рекомендациями β -АБ при отсутствии противопоказаний должны назначаться всем больным, перенесшим ранее ИМ или острый коронарный синдром, поскольку во многих рандомизированных исследованиях продемонстрирована способность β -АБ увеличивать выживаемость таких пациентов. В исследованиях это было отмечено в среднем в 25% [11-13]. Исследование ВНАТ (Beta-blocker Heart Attack Trial) продемонстрировало, что назначение пропранолола на 5-12 день после перенесенного ИМ снижало общую смертность на 26%, внезапную смерть (ВС) – на 28%, повторные фатальные и нефатальные ИМ – на 23% [14-16]. В исследовании ТИМІ II-B (Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase II-B) было показано, что назначение сразу после тромболитика метопролола больным, перенесшим ОИМ, ассоциировалось с уменьшением ишемии и повторным возникновением ИМ [17]. Результаты международного исследования Beta-Blocker Pooling Project [18] указывают на возможность положительного влияния β -АБ на прогноз больных ИБС без ИМ в анамнезе. Комбинированное применение β -АБ с другими антиангинальными препаратами – пролонгированными нитратами, антагонистами кальция (АК), имело неоднородные результаты. В двойном слепом, рандомизированном исследовании IMAGE (International Multicenter Angina Exercise study) назначение комбинации метопролола сукцината в дозе 200 мг/сут. с пролонгированным нифедипином (40 мг/сут.) показало, что эффект подобного сочетания в большей степени был обусловлен действием именно второго добавленного препарата [19]. При повторном анализе результатов Гетеборгского исследования была убедительно доказана польза раннего назначения метопролола в отношении прогноза больных, перенесших ИМ [20].

Метопролола сукцинат имеет преимущества при лечении ИБС в сочетании с АГ: оценено количество больных АГ, отреагировавших на терапию метопролола сукцинатом с замедленным высвобождением (50 мг/сут.) по сравнению с 100 мг/сут. обычного метопролола. Через 12 недель в группе больных, получавших метопролола сукцинат, 89% имели положительный антигипертензивный эффект, тогда как, среди пациентов, лечившихся метопролола тартратом, на терапию отреагировали только 69% [21].

Антиангинальная эффективность метопролола сукцината по сравнению с обычной его формой (метопролола тартрат) была убедительно доказана. Метопролола сукцинат снижал количество ангинозных приступов и потребность в сублингвальном приеме нитроглицерина, число ишемических эпизодов при холтеровском мониторинге [22].

При лечении ССЗ исключительно большое значение имеет метаболическая нейтральность

применяемых препаратов, естественно, что это касается и метопролола. В 1990г было показано, что метопролола сукцинат достоверно, в отличие метопролола тартрата, назначаемого в таких же дозах, снижал повышенные уровни глюкозы после назначения β -агонистов у здоровых добровольцев [23]. В другой публикации было показано, что на фоне гипогликемии, вызванной у здоровых добровольцев, метопролола сукцинат (100 мг) понижал ЧСС на 11,3 уд/мин, атенолол (100 мг) не менял ее, пропранолол длительного действия (160 мг) снижал ЧСС на 8,7 уд/мин, маскируя гипогликемическое состояние [24]. У больных АГ в сочетании с СД-2 и без него отмечено нейтральное влияние метопролола на показатели толерантности к глюкозе, тогда как пропранолол их снижал [25].

В литературе бытует мнение о неблагоприятном влиянии β -АБ на процессы атерогенеза в отличие от благоприятного действия АК. Однако в 3-летнем, проспективном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании ELVA (Effect of Long-term treatment of metoprolol CR/XL on surrogate Variables for Atherosclerotic disease) с участием 92 пациентов в возрасте 20-70 лет с первичной гиперхолестеринемией и признаками раннего атеросклероза общей сонной артерии показано, что на фоне липид-снижающей и антигипертензивной терапии (статины, холестирамин, гемфиброзил) дополнительный прием метопролола сукцината в дозе 100 мг/сут. был связан с меньшим прогрессированием атеросклеротического поражения по сравнению с группой плацебо [26]. Положительное антиатеросклеротическое действие метопролола сукцината можно объяснить следующими моментами:

- защита эндотелия происходит вследствие блокирования прямого повреждающего действия катехоламинов;
- снижение отрицательного действия на эндотелий гемодинамических факторов – увеличенной ЧСС и АГ;
- увеличение синтеза простаглицина.

При этом динамика уровня липидов была аналогичной в группе плацебо и в группе метопролола. Подобный вывод представляется весьма существенным, т.к. «снимает обвинения» с β -АБ в атерогенном эффекте (во всяком случае, с метопролола сукцината).

Традиционно антиишемическое действие β -АБ рассматривается исключительно как следствие снижения ЧСС, между тем, не учитывается, что β -АБ также подавляют повреждающее действие катехоламинов на эндотелий сосудов.

В исследовании BCAPS (Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study), продолжительностью также 3 года со сходным дизайном исследования ELVA, участвовали 793 пациента в возрасте 49-70 лет с наличием атеросклеротической

бляшки в правой сонной артерии [27]. Динамика толщины комплекса интима-медиа оценивалась по результатам ультразвукового метода исследования. Всем пациентам проводилась липид-снижающая терапия (флувастатин 40 мг/сут.), одна группа больных получала метопролола сукцинат замедленного высвобождения в дозе 25 мг/сут., другая – плацебо. На фоне приема метопролола отмечено замедление прогрессирования атеросклеротических изменений по сравнению с группой плацебо. Возможно, этот факт способствовал снижению общей и сердечно-сосудистой смертности среди пациентов, лечившихся метопрололом. Высокая антиангинальная эффективность метопролола сукцината обусловлена еще и тем, что ликвидация тахикардии у больных СС снижает риск повреждения атеросклеротической бляшки вследствие уменьшения негативного влияния ускоренной волны крови [28].

Метопролола сукцинат переносится лучше, нежели метопролола тартрат, возможно, это связано с меньшими колебаниями концентрации метопролола сукцината в крови [29].

Еще один аспект «обвинения» β -АБ – развитие эректильной дисфункции. Известно, что эректильная дисфункция диагностируется в 4 раза чаще у больных ССЗ по сравнению со здоровыми. Однако, по данным проспективного исследования 65 больных ИБС, значимого влияния на эректильную функцию прием 100 мг метопролола сукцината не оказал [30]. Аналогичные результаты были получены при субанализе крупного исследования MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure), посвященного роли β -АБ в лечении ХСН [31].

Говоря о значении применения β -АБ у больных ИБС с сопутствующей патологией, нельзя не упомянуть о возможности назначения метопролола сукцината больным ИБС в сочетании с ХОБЛ. В работах было показано, что назначение метопролола сукцината (в среднем $69,08 \pm 34,45$ мг/сут.) больным СС и/или АГ в сочетании с ХОБЛ и/или бронхиальной астмой любой степени тяжести не отмечено ухудшения бронхиальной проходимости (естественно, эти больные получали адекватную терапию бронходилататорами). Лечение метопролола сукцинатом снижало частоту и выраженность приступов стенокардии и потребность в приеме нитросорбида, а также вызывало нормализацию АД и снижение ЧСС [32,33].

При лечении β -АБ (в частности, метопролола сукцинатом) СС необходимо снижать ЧСС до ≤ 60 уд/мин при хорошей переносимости пациентом. Однако, к сожалению, в реальной клинической практике происходит следующее: максимально снижают ЧСС у больных СС до 70 уд/мин, полагая, что ЧСС менее этой величины служит проявлением побочного неблагоприятного действия препарата. Однако, лечебный эффект в этой ситу-

ации достигается не полностью: действительно, ангинозных болей становится меньше, и пациент реже прибегает к приему короткодействующих нитратов (довольны и больной, и врач), но такая «субоптимальная» терапия не решает основной задачи – снижения вероятности развития ИМ и улучшения качества жизни. Между тем, в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) было убедительно показано, что полная ликвидация ангинозных приступов сочетается с ростом выживаемости больных ИБС [34]. Печально, что этот аспект в реальной клинической практике мало или вообще не учитывается.

Еще одна, часто встречающаяся ситуация в реальной клинической практике: стартовая доза метопролола сукцината обычно не превышает 25-50 мг/сут., и, как правило, до целевой дозу препарата не доводят (вероятно, психологически врачу спокойнее назначить невысокую дозу, нежели следовать клинически обоснованным рекомендациям). Между тем, при СС и у больных, перенесших ИМ, целевая доза составляет 100-200 мг/сут. при однократном приеме, а стартовая доза – 100 мг/сут. Почему так происходит? Вероятно, причина в незнании фармакокинетики метопролола сукцината, хотя известно, что при однократном приеме 100 мг/сут. кривая концентрации остается пологой, а при приеме 200 мг 1 раз/сут. концентрация препарата в плазме крови незначительно превышает таковую при приеме 50 мг метопролола тартрата, а затем очень плавно снижается в течение суток. Следовательно, прием метопролола сукцината в любой дозе должен производиться однократно, что весьма удобно для пациента.

Еще один аспект применения метопролола сукцината – лечение больных СС в сочетании с АГ. Препарат прекрасно снижает АД при однократном приеме, при этом он обладает метаболической нейтральностью и тормозит прогрессирование атеросклероза – исследование ELVA, что весьма уместно при антигипертензивной терапии. Таким образом, спектр применения метопролола сукцината весьма широк:

- больные СС и перенесшие ИМ (даже если у них нет ангинозных приступов);
- больные с ХСН;
- больные АГ;
- больные с нарушениями сердечного ритма;
- пациенты с так называемыми «функциональными» заболеваниями сердца, сопровождающимися тахикардией (классический пример – нейроциркуляторная дистония).

Метопролола сукцинат удобен для приема: таблетку 100 мг можно делить пополам.

Таким образом, метопролола сукцинат обладает широким спектром действия и прекрасно себя зарекомендовал в многочисленных, многоцентровых исследованиях.

Литература

1. Оганов Р.Г, Лепяхин В.К. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР – Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003; 5: 9-15.
2. Kannel WB, Kannel C, Paffenberger RS, Cuppeles LA. Heart rate and cardiovascular mortality; the Framingham Study. Am Heart J 1987; 113: 1489-94.
3. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. Arch Intern Med 1999; 159: 585-92.
4. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26: 967-74.
5. Шальнова С.А. Частота сердечных сокращений и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология 2005; 10: 45-50.
6. Беленков Ю.Н. Лечение ишемической болезни сердца, старые традиции и новые тенденции. Тер архив 2005; 9: 5-8.
7. Фуфаев Е.Н. К вопросу о методике клиническо-социальных исследований по изучению потребности в кардиохирургической помощи. Качест клин прак 2003; 2: 108-13.
8. Отчет АНА по сердечно-сосудистым заболеваниям 2004; с. 10.
9. Haiat R, Leroy G. Cardiovascular therapeutics. Ed. Frison-Roche, Paris 1999; 346.
10. Кардиология (национальное руководство). Москва «Гэотар-Медиа» 2007; 1232.
11. The MIAMI Trial Research Group. 1985. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo controlled international trial. Eur Heart J 1985; 6: 199-226.
12. Norwegian Study Group. Timolol-induced reduction in Mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. New Engl J Med 1981; 304: 801-7.
13. Frishman WN. Postinfarction survival: role of beta-adrenergic blockade, in Fuster V (ed): Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. Philadelphia. Lippincott 1996; 1205-14.
14. The BHAT research group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I Mortality results. JAMA 1982; 247: 1707-14.
15. The BHAT research group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. II. Morbidity results. JAMA 1983; 250: 2814-9.
16. Viscoli CM, Horwitz RI, Singer BH. Beta-blockers after myocardial infarction: influence of first-year clinical course on long-term effectiveness. Ann Intern Med 1993; 118: 99-105.
17. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred β -blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis infarction (TIMI) II-B Study. Circulation 1991; 83: 422-37.
18. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. Eur Heart J 1988; 9: 8-16.
19. 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. JACC 1996; 27: 311-6.
20. Effect of metoprolol on 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(B): 40J-4.
21. Houtzagers T, Olsson G, Barber HJ, et al. 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): 39-44.
22. Egstrup K, Rasmussen K, Omland T, et al. The antianginal efficacy and tolerability of controlled-release metoprolol once daily: a comparison with conventional metoprolol tablets twice daily. J Clin Pharmacol 1988; 33: 45-9.
23. Kendall V, Akblagbi S, Hugbes B, et al. Is metoprolol CR/ZOK more selective than conventional metoprolol and atenolol? J Clin Pharmacol 1990; 30: 98-102.
24. Kerr D, MacDonald IA, Heller SR et al. Beta-adrenoreceptor and hypoglycaemia. A randomized, double-blind, placebo controlled comparison of metoprolol CR, atenolol and propranolol LA in normal subjects. Br J Clin Pharmacol 1990; 29(6): 685-93.
25. Benfield P, Clissold SP, Brogden RN. Metoprolol. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischemic heart disease and related cardiovascular disorders. Drugs 1986; 31(5): 376-429.
26. 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.
27. 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.
28. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. Circulation 2001; 104: 1477-82.
29. Omvik P, Leer J, Istad H, et al. Equal Efficacy and Improved Tolerability with 50 mg Controlled-Release Metoprolol Compared with 100 mg Conventional Metoprolol in Hypertensive Patients. Am J Ther 1994; 1: 65-73.
30. Franzen D. Effects of beta-blockers on sexual performance in men with coronary heart disease. A prospective, randomized and double blinded study International. J Impotence Res 2001; 13: 348-51.
31. Hjalmarsen A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effect of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. The Metoprolol CR/XL Randomized International Trials in Congestive heart failure (MERIT-HF). JAMA 2000; 283: 1295-302.
32. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Применение β -адреноблокаторов у больных с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с хронической бронхообструкцией. Врач 2006; 12: 27-9.
33. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Использование кардиоселективного β -адреноблокатора метопролола сукцината у пациентов с сердечной сосудистой патологией и бронхообструктивным синдромом. Клин фармаколог 2006; 15(4): 1-4.
34. Von Armin. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. JACC 1996; 28: 20-4.

Поступила 20/05-2008