

Лекарственные формы и клинический эффект метопролола

Э.В. Кулешова

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

Кулешова Э.В. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ишемической болезни сердца.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», ул. Пархоменко, д. 15, 194156 Санкт-Петербург, Россия. Факс: +7 (812) 552-88-37. E-mail: Kuleshova@yandex.ru (Кулешова Эльвира Владимировна).

Резюме

Статья посвящена применению метопролола у больных с сердечно-сосудистой патологией. Представлен обзор клинических исследований метопролола в различных лекарственных формах — короткодействующей и пролонгированной, тартрата и сукцината. Обсуждаются вопросы эффективности, безопасности метопролола, а также фармакоэкономические аспекты его применения.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, метопролол тартрат, метопролол сукцинат, ретардная форма.

Formulation and effects of metoprolol

E. V. Kuleshova

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 15 Parkhomenko st., 194156 St Petersburg, Russia. Fax: +7 (812) 552-88-37. E-mail: Kuleshova@yandex.ru (Kuleshova Elvira, MD, PhD, professor at Coronary Heart Disease Department at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Metoprolol treatment in cardiovascular diseases is discussed considering efficiency, safety and pharmacoeconomic aspects. The article reviews the main clinical trials of metoprolol and its different forms (Extended-Release and Immediate-Release metoprolol, tartrate and succinate).

Key words: beta-blockers, metoprolol tartrate, metoprolol succinate, Extended-Release form.

Статья поступила в редакцию: 20.06.09. и принята к печати: 29.06.09.

Метопролол — один из наиболее распространенных в мире препаратов. Кардиоселективный блокатор β_1 -адренорецепторов, не обладающий внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью, со времени первого использования в клинической практике в 1975 году метопролол стал широко применяться при лечении ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии, нарушениях ритма сердца, сердечной недостаточности.

Блокируя β_1 -адренорецепторы сердца, метопролол уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из аденозинтрифосфата (АТФ), снижает внутриклеточный ток Ca^{2+} , оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие — урежает частоту сердечных сокращений (ЧСС), угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда.

Общее периферическое сопротивление в первые 24 часа после перорального приема препарата увеличивается, через 1–3 дня применения возвращается к исходному уровню, а при дальнейшем применении — снижается [1].

Способность метопролола уменьшать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериаль-

ной гипертензией впервые была продемонстрирована в исследовании MAPHY, в котором показано, что терапия метопрололом достоверно снижает общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин преимущественно за счет предупреждения смертей от ИБС и инсульта, а также частоту внезапной смерти, в том числе у курящих мужчин [2].

Высокая эффективность метопролола при лечении стенокардии подтверждена в клинических исследованиях APSIS и IMAGE [3–4].

Антиангинальный эффект препарата связан со снижением потребности миокарда в кислороде и улучшением его доставки. В целом во время терапии метопрололом потребность миокарда в кислороде снижается на 15–30 %. В результате уменьшается частота и тяжесть приступов стенокардии, повышается толерантность к физической нагрузке, уменьшается число болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда.

Метопролол входит в немногочисленную группу β -адреноблокаторов (метопролол, пропранолол, тимолол, ацебутолол, карведилол), для которых доказана способность достоверно улучшать отдаленный прогноз больных после инфаркта миокарда (ИМ). В рандомизированных

клинических исследованиях, включающих более 35000 пациентов, перенесших ИМ, у которых применялись β -адреноблокаторы, продемонстрировано снижение на 20–25 % риска развития тяжелых осложнений — смерти от сердечно-сосудистых причин, внезапной смерти и повторного инфаркта [5–9].

В соответствии с рекомендациями по лечению острого ИМ Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (2007 г.), Европейского общества кардиологов, Российских национальных рекомендаций с целью вторичной профилактики β -блокаторы назначаются внутрь с первых суток ИМ у больных без признаков сердечной недостаточности, высокой вероятности кардиогенного шока и противопоказаний к их применению (Класс I B) [10–12].

Хорошо известно антиаритмическое действие метопролола. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании SMT проводилась оценка влияния метопролола тартрата на уровень летальности и частоту возникновения желудочковых аритмий после ИМ. Метопролол снижал уровень смертности от всех причин за три года на 34 %, а от ИБС — на 23 % по сравнению с плацебо [13].

Наряду с другими липофильными бета-блокаторами, метопролол рассматривается как надежное средство для лечения желудочковых аритмий, связанных с ишемией миокарда и для профилактики внезапной смерти [14–15].

До 90-х гг. прошлого века сердечная недостаточность рассматривалась как противопоказание к применению бета-адреноблокаторов, которые использовались преимущественно при лечении артериальной гипертензии и стенокардии. Лишь после того, как в нескольких рандомизированных исследованиях была продемонстрирована способность бета-адреноблокаторов снижать смертность при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [16–17], препараты этой группы стали широко применяться у больных с систолической дисфункцией левого желудочка. Результаты исследований, проведенных в конце 1990-х гг., показали, что бета-адреноблокаторы снижают смертность при ХСН, существенно улучшают отдаленный прогноз и повышают качество жизни больных [18–22].

Первым бета-блокатором, позитивное действие которого было обнаружено при сердечной недостаточности, был метопролол тартрат (1975). С использованием этого препарата впервые были установлены гемодинамические эффекты бета-адреноблокаторов при лечении больных ХСН и влияние блокады бета-адренорецепторов на ее клинические проявления [23–29].

Результаты исследования MDC, в котором наблюдались больные дилатационной кардиомиопатией, показали, что в группе лиц, получавших метопролол тартрат в дозе 150 мг, было меньше пациентов, ожидающих очереди на пересадку сердца или уже подвергшихся трансплантации, по сравнению с контрольной группой. Было обнаружено, что метопролол уменьшает клинические проявления ХСН и улучшает функциональные возможности больных данной патологией, хотя снижение

риска смерти (или потребности в пересадке сердца) на 34 % статистически было незначимым ($p = 0,058$) [30]. Роль лекарственной формы метопролола впервые стала обсуждаться после того, как в 2001 году был опубликован мета-анализ 16 рандомизированных исследований (около 15 тыс. пациентов) по применению различных бета-адреноблокаторов при ХСН [31].

Оценивалась частота только двух исходов — смерти, обусловленной любыми причинами, и госпитализации по поводу прогрессирования ХСН.

Данные в отношении метопролола (5 исследований) анализировались вне зависимости от применявшихся лекарственных форм, но решающее значение при анализе имели результаты испытаний MERIT-HF и RESOLVD [32–33].

В этих исследованиях более чем 90 % пациентов принимали метопролол сукцинат в виде ретардной формы, тогда как в более ранних исследованиях использовался метопролол тартрат короткого действия. Однако при применении одного и того же вещества — метопролола сукцината, но в разных лекарственных формах, были получены различные результаты. В исследовании MERIT-HF, в котором применяли метопролол CR/XL, наблюдалось достоверное снижение смертности, тогда как в RESOLVD — снижение риска смерти было недостоверным ($p = 0,06$).

Еще одним исследованием, привлечшим внимание к значению лекарственной формы метопролола, стало исследование COMET, в котором влияние метопролола тартрата на течение и исход у больных сердечной недостаточностью сравнивалось с эффектом карведилола [34].

Было установлено, что применение карведилола по сравнению с метопрололом на 17 % больше снижало смертность от всех причин, однако исследование имело ряд методических особенностей, в конечном итоге не позволивших получить убедительные доказательства. Так, выбранные дозы метопролола тартрата не обеспечивали запланированную одинаковую степень β -блокады, а кратковременный эффект метопролола немедленного высвобождения не позволял обеспечить постоянную концентрацию бета-блокатора в сыворотке крови при двукратном приеме [35].

Таким образом, исследование COMET не доказало преимущество карведилола перед метопрололом тартратом, но еще раз подчеркнуло значимость дозировки и лекарственной формы препарата.

Именно после анализа результатов исследований MERIT-HF и COMET экспертами Европейского общества кардиологов в согласительном документе по бета-блокаторам и во всех последующих рекомендациях по лечению сердечной недостаточности был рекомендован метопролол сукцинат замедленного высвобождения [36–38].

С этого времени различия между лекарственными формами метопролола — короткого и длительного действия, тартрата и сукцината — стали предметом пристального внимания.

Метопролол принадлежит к группе жирорастворимых β -адреноблокаторов и для повышения рас-

творимости используется в виде солей: сукцината, fumarата или тартрата. Обычные таблетированные формы метопролола с немедленным высвобождением (IR — Immediate Release) представляют хорошо растворимый тартрат (при 37° С его растворимость в воде более 700 мг/мл). Растворимость в воде fumarата и сукцината около 300 мг/мл.

Присоединение солей изменяет растворимость метопролола и скорость поступления препарата в кровь, что обеспечивает разную фармакокинетику в зависимости от лекарственной формы [39].

При пероральном приеме обычных лекарственных форм метопролола (IR — немедленного высвобождения) в дозе 50 мг препарат быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации (C_{max}) от 5 до 22 нг/мл, а время ее достижения (T_{max}) находится между 2,5 и 14 часами после приема. Время полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 3 до 7 часов, поэтому при применении метопролола короткого действия отмечаются различия между значениями C_{max} и C_{min} («пик-спад»), что определяет колебания его гемодинамических эффектов.

Формы метопролола с замедленным (SR — Sustained Release — метопролола fumarат) и контролируемым высвобождением (CR — Controlled Release — метопролола сукцинат) имеют большую длительность действия.

Таблетка метопролола сукцината CR/XL ZOK (Controlled Release/Extended Release, Zero-Order-Kinetics) — Беталок ЗОК (Астра Зенека) — содержит спрессованные гранулы препарата, покрытые этилцеллюлозной полимерной мембраной, которая контролирует высвобождение лекарства. После приема внутрь таблетка распадается на отдельные гранулы, каждая из которых действует как диффузорная камера, обеспечивая относительно постоянную скорость высвобождения препарата в течение 20 часов. Ретард-таблетки пролонгированного действия содержат 47,5; 95 или 190 мг метопролола сукцината, что соответствует 50, 100 и 200 мг тартрата [40–41]. Максимальная концентрация метопролола ЗОК достигается через 3,5–7,3 часов после приема, время полувыведения составляет 3,5 часа [42].

Известно, что на стадии равновесной концентрации при применении метопролола сукцината CR/XL однократно и метопролола тартрата немедленного высвобождения имеются существенные различия в величине максимальной (C_{max}) и минимальной (C_{min}) концентрации, площади под кривой концентрации во времени (AUC) и флуктуации [43].

Вместе с тем степень различий фармакокинетических характеристик обычной и ретардной форм метопролола зависит от дозы препаратов: различия C_{max} и C_{min} двух препаратов максимальны при их применении в дозах 50 и 100 мг, минимальны при использовании суточной дозы 400 мг и отсутствуют при дозе 200 мг [44].

Появление препаратов, включающих различные соли и имеющих разные фармакокинетические характеристики, привело к предположению о том, что возможны различия в лечебном эффекте, даже если химический состав действующего начала идентичен в двух лекарственных формах [45].

Вопрос о том, одинакова ли эффективность метопролола тартрата и сукцината, достаточно широко обсуждается в литературе. В ряде работ были получены данные о том, что обе лекарственные формы — метопролол тартрат и метопролол сукцинат — оказывают отчетливый антиангинальный и антигипертензивный эффект [46–48].

Наряду с этим, 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 [49].

Более того, при изучении влияния метопролола сукцината и тартрата на показатели смертности больных, перенесших ИМ, было показано, что клиническая эффективность метопролола не зависит от соли, входящей в его состав: метопролол независимо от состава соли достоверно снижал смертность после ИМ ($p < 0,001$) [50].

При сравнении гемодинамических эффектов контролируемо высвобождающегося метопролола сукцината пролонгированного действия с таковыми метопролола тартрата и плацебо при ХСН обе лекарственные формы метопролола оказывали сходное влияние [51].

Таким образом, вид соли метопролола не оказывает влияния на качественные характеристики, однако количественные характеристики эффекта при использовании его могут отличаться. Однонаправленность эффекта связана с тем, что перед всасыванием соль метопролола растворяется, и активным ингредиентом становится свободный метопролол. Поэтому эффективность препарата определяется исключительно плазменной концентрацией активного вещества в крови, которая зависит от скорости высвобождения действующего соединения. Следовательно, лекарственные формы могут иметь различные фармакокинетические характеристики, но фармакодинамика лекарственного вещества зависит только от химического строения его молекулы, которая не изменяется при модификациях лекарственной формы [39].

Так, равная и дозозависимая степень уменьшения частоты сердечных сокращений в ответ на физическую нагрузку и гипотензивный эффект достигаются при однократном приеме метопролола сукцината в дозе 50–200 мг и такой же дозы метопролола тартрата, разделенной на 3–4 приема [52–53].

Ретардные технологии позволяют регулировать скорость высвобождения препарата, что дает возможность длительно поддерживать его стабильную концентрацию, независимо от соли, и приводит к снижению риска развития побочных эффектов, а за счет уменьшения кратности приема лекарственного средства повышает приверженность пациентов к проводимой терапии, что способствует повышению эффективности и переносимости лечения.

Несколько лет назад в России была зарегистрирована ретардная таблетированная форма метопролола тартрата (Эгилок Ретард) в дозах 50 и 100 мг.

Форма Эгилок Ретард (CD/ERT — Controlled Delivery/Extended Release Tablets) представляет монокристаллическую структуру, созданную на основе матричных

технологий. Матрицеобразующим веществом является окись полиэтилена, которая контролирует высвобождение препарата в водной среде. Процесс высвобождения метопролола включает три основных этапа: гидратацию матрицы, образование геля и диффузию метопролола. В контакте с водой действующее вещество растворяется и постепенно проникает через гелевый слой, образующийся в таблетке [54].

Таким образом, обеспечивается более медленная скорость всасывания препарата, по сравнению с простыми формами метопролола, и отсутствие резких колебаний его концентрации в крови в течение 24 часов, что дает возможность назначать Эгилок Ретард один раз в сутки. Благодаря наличию гелевой оболочки и полимерной матрицы таблетки, Эгилок Ретард можно делить на части, в отличие от других ретардных таблетированных форм.

Усовершенствованные свойства Эгилока Ретард создают предпосылки для его широкого применения в лечении больных ИБС и артериальной гипертензией. Стоит упомянуть тот факт, что именно при терапии метопрололом тартратом получены важные свидетельства эффективности бета-блокаторов в снижении смертности больных с высоким сердечно-сосудистым риском (исследования MAPHY, GMT, SMT, MIAMI, MDC).

В настоящее время правила выбора препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний основываются на принципах доказательной медицины, согласно которым эффективность препаратов и их способность оказывать благоприятное влияние на прогноз должна быть доказана в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях с использованием жестких конечных точек.

Однако крупномасштабные рандомизированные исследования проводятся лишь с оригинальными препаратами, вследствие чего практически исключается возможность получения доказательств для оценки клинической и протективной эффективности дженериков.

Известно крупное рандомизированное исследование (FEVER), в котором задача снизить частоту мозгового инсульта была реализована при использовании качественных дженериков [55].

Реальную помощь может оказать оценка биоэквивалентности препаратов и проведение не обязательно крупных, но хорошо спланированных рандомизированных сравнительных клинических исследований эффективности и безопасности оригинального и воспроизведенного препарата [56–58].

Имеется лишь одно исследование биоэквивалентности двух современных пролонгированных лекарственных форм метопролола — тартрата и сукцината — соответственно препарата «ЭМЗОК» (Галеника, Чешская Республика) в таблетках по 50 мг и «БЕТАЛОК ЗОК» в таблетках по 50 мг [59].

Авторами были получены данные о том, что параметры, характеризующие кинетику циркуляции метопролола, его распределение и элиминацию в организме при приеме изучаемых лекарственных форм, кроме площади под фармакокинетической кривой (AUC), для «БЕТАЛОК ЗОК» и «ЭМЗОК» различаются. В соответствии с

этим, чтобы обеспечить сравнимые уровни метопролола в крови и одинаковую эффективность при применении препарата «ЭМЗОК», по расчетам исследователей его необходимо назначать два раза в сутки.

Вместе с тем результаты, полученные при исследовании препарата «ЭМЗОК», не могут автоматически переноситься на иные ретардные формы метопролола тартрата, поскольку кинетика препарата в большой мере зависит от использованной технологии, состава наполнителей и других факторов.

Клиническая эффективность двух форм метопролола пролонгированного действия — тартрата (Эгилок Ретард) и сукцината (Беталок ЗОК) сравнивалась в перекрестном рандомизированном исследовании, включавшем 30 больных АГ [60].

После 6-недельной терапии Эгилоком Ретард и Беталоком ЗОК в виде монотерапии систолическое и диастолическое артериальное давление и ЧСС снижались в обеих группах больных. Различия в эффективности двух препаратов оказались недостоверными. Целевой уровень артериального давления был достигнут у 56 и 48 % больных, получавших Эгилок Ретард и Беталок ЗОК соответственно. Побочные эффекты были чаще при лечении метопролола сукцинатом ($p = 0,003$), но не носили характера серьезных. Таким образом, было показано, что Эгилок Ретард не отличается по эффективности и безопасности от оригинального препарата метопролола сукцината пролонгированного действия — Беталока ЗОК.

Исследования, проведенные у больных с мягкой или умеренной артериальной гипертензией [61–64], показали высокую эффективность препарата при кратковременной (6–8 недель) и длительной (до 48 недель) терапии. При этом в двух исследованиях оценка эффекта производилась не только путем измерения АД, но и при помощи суточного мониторирования АД. Было установлено высоко достоверное снижение показателей нагрузки давлением на фоне лечения Эгилоком Ретард, что обеспечивает снижение риска поражения органов-мишеней и свидетельствует об органопротективном действии препарата.

Антигипертензивный эффект Эгилока Ретард был подтвержден в многоцентровом исследовании, проведенном в Украине (“Prolong ER”) [65], в котором участвовали 132 больных с мягкой или умеренной артериальной гипертензией. Целевое артериальное давление при монотерапии Эгилоком Ретард или в комбинации его с гидрохлортиазидом было достигнуто у 93,6 % больных.

При выборе препарата для длительного лечения, помимо доказанной клинической эффективности, немаловажное значение имеет экономическая составляющая терапии. Стоимость месяца терапии пациента со стенокардией метопрололом тартратом (Беталок) и метопрололом сукцинатом (Беталок ЗОК) в средних терапевтических дозировках составляет 135 и 354 руб. соответственно, что позволяет рассматривать метопролол тартрат как один из наиболее экономически целесообразных препаратов [66].

Таким образом, на вопрос, следует ли с точки зрения доказательной медицины отдавать предпочтение какой-

либо из солей метопролола, тартрату или сукцинату, однозначного ответа нет. Литературные данные не демонстрируют различия в эффективности солей метопролола, а, скорее, подчеркивают преимущества лекарственных форм с замедленным высвобождением над короткодействующими. Появление новой пролонгированной формы метопролола тартрата — Эгилока Ретард, препарата с подтвержденной клинической эффективностью, существенно расширяет возможности терапии больных ИБС и осложненной артериальной гипертензией. Дальнейшие сравнительные исследования солей метопролола тартрата и сукцината помогут научно обоснованно определить место каждой из них в клинической практике.

Литература

- Benfield P., Clissold S.P., Brogden R.N. Metoprolol: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorders // *Drugs*. — 1986. — Vol. 31, № 5. — P. 376–429.
- Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study // *Am. J. Hypertension*. — 1987. — Vol. 5. — P. 561–572.
- Savonitto S., Ardissio 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. — Vol. 27. — P. 311–316.
- Rehnqvist N., Hjemdant 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. — Vol. 40 (Suppl 1). — P. 301.
- Hjalmarson A., Herlitz J., Holmberg S. et al. The Goteborg metoprolol trial. Effect on mortality and morbidity in acute myocardial infarction // *Circulation*. — 1983. — Vol. 67, № 6 (Pt. 2). — P. 126–132.
- Yusuf S., Lessem J., Pet J. et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes. An update of randomly allocated controlled trials // *J. Hypertens*. — 1993. — Vol. 11 (Suppl.4). — P. S61–S73.
- Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis // *BMJ*. — 1999. — Vol. 318. — P. 1730–1737.
- The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomized trial // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357. — P. 1385–1390.
- Harjai K.J., Stone G.W., Boura J. et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol*. — 2003. — Vol. 91. — P. 655–660.
- 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST [Elevation Myocardial Infarction] // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2008. — Vol. 51. — P. 210–247.
- Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J*. — 2008. — Vol. 29. — P. 2909–2945.
- Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Национальные клинические рекомендации. М., 2008. — С. 240–329.
- Olsson G., Rehnqvist N., Sjogren A. et al. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 1985. — Vol. 5, № 6. — P. 1428–1437.
- Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J*. — 2001. — Vol. 22. — P. 1374–1450.
- ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // *Europace*. — 2006. — Vol. 8. — P. 746–837.
- Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure // *N. Engl. J. Med*. — 1996. — Vol. 334. — P. 1349–1355.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — P. 9–13.
- Bouzamondo A., Hulot J.S., Sanchez P. et al. Beta-blocker treatment in heart failure // *Fund Clin. Pharmacol*. — 2001. — Vol. 15. — P. 95–109.
- Sharpe N. Benefit of beta-blockers for heart failure: proven in 1999 // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — P. 1988–1989.
- Bristow M.R. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 558–569.
- Lonn E., McKelvie R. Drug treatment in heart failure // *BMJ*. — 2000. — Vol. 320. — P. 1188–1192.
- Califf R.M., O'Connor C.M. Beta-blocker therapy for heart failure. The evidence is in, now the work begins [ed.] // *J. Am. Med. Assoc*. — 2000. — Vol. 283. — P. 1335–1337.
- Wagstein F., Hjalmarson A., Varnauskas E. et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy // *Br. Heart J*. — 1975. — Vol. 37. — P. 1022–1036.
- Swedberg K., Hjalmarson A., Wagstein F. et al. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy // *Br. Heart J*. — 1980. — Vol. 44. — P. 117–133.
- 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. — Vol. 72. — P. 536–546.
- Wagstein F., Bristow M.R., Swedberg K. et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group [see comments] // *Lancet*. — 1993. — Vol. 342. — P. 1441–1446.
- Eichhorn E.J., Heesch C.M., Bamett J.H. et al. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 1994. — Vol. 24. — P. 1310–1320.
- 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. — Vol. 94. — P. 673–82.
- Andersson B., Stromblad S.-O., Lomsky M. et al. Heart rate dependency of cardiac performance in heart failure patients treated with metoprolol // *Eur. Heart J*. — 1999. — Vol. 20. — P. 575–583.
- The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDS) Trial Study Group. 3-year follow-up of patients randomised in the metoprolol in dilated cardiomyopathy trial // *Lancet*. — 1998. — Vol. 351. — P. 1180–1181.
- Bouzamondo A., Hulot J.S., Sanchez P. et al. Beta-blocker treatment in heart failure // *Fund. Clin. Pharmacol*. — 2001. — Vol. 15. — P. 95–109.
- The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 378–384.
- 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. — Vol. 353. — P. 2001–2007.
- 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): randomised controlled trial // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 7–14.
- Dargie H. β -blockers in heart failure // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 2–3.
- The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers // *Eur. Heart J*. — 2004. — Vol. 25. — P. 1341–1362.
- 2009 Focused Update: ACCF/AHA 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 // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2009. — Vol. 53. — P. 1353–1382.
- Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Национальные клинические рекомендации. М., 2008. — С. 146–239.
- Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манешина О.А. Метопролол тартрат и сукцинат: от различия в составе соли к клинической эффективности // *PMЖ*. — 2007. — Т. 3. — С. 81–85.

40. Sandberg A., Blomqvist I., Jonsson U.E. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: A comparison with conventional tablets // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 33 (Suppl). — P. S9.
41. Oosterhuis B., Jonkman J., Zuiderwijk P. et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK with a conventional slow release preparation // *J. Clin. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 30. — P. S33–S38.
42. Sandberg A., Abrahamsson B., Regardh C.G. et al. Pharmacokinetic and biopharmaceutic aspects of once daily treatment with metoprolol CR/ZOK: a review article // *J. Clin. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 30. — P. S2–S16.
43. Lee Y.T., Liao C.S., Wong E.C. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of conventional and controlled release formulation of metoprolol in healthy Chinese subjects // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1989. — Vol. 3, № 4. — P. 529–533.
44. Lucker P., Moore G., Wiselgren I. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK once daily with conventional tablets once daily and in divided doses // *J. Clin. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 30 (Suppl.). — P. S17–S27.
45. World Medical Association Statement on Generic Drug Substitution, WMA General Assembly, Santiago, 2005.
46. Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Рыкова А.М. и др. Существуют ли различия в клинической эффективности метопролола? // *Consilium medicum.* — 2006. — Т. 5. — С. 114–117.
47. Houtzagers J.J.R., Smilde J.G., Creyts G. 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. — Vol. 33 (Suppl). — P. S39–S44.
48. 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. — Vol. 33 (Suppl). — P. S45–S49.
49. Carruthers G., Shearer R., Taylor W. et al. 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. — Vol. 30. — P. S61–S65.
50. Herlitz J., Dellborg M., Karlson B. 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 Therapy.* — 1999. — Vol. 13. — P. 127–135.
51. Kukin 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. — Vol. 35. — P. 45–50.
52. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манешина О.А. Метопролол тартрат и сукцинат: от различия в составе соли к клинической эффективности // *PMЖ.* — 2007. — Т. 3. — С. 81–85.
53. Metoprolol Tartrate (Bulk) Misc: AHFS Detailed Monograph. URL: www.medscape.com.
54. Andersson B., Åberg J., Lindelöw B. et al. Dose-related effects of metoprolol on heart rate and pharmacokinetics in heart failure // *J. Card. Fail.* — 2001. — Vol. 7. — P. 311–317.
55. 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. — Т. 19, № 134. — С. 7–13.
56. Liu L., Zhang Y., Liu G. et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — P. 2157–2172.
57. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов — дженериков в кардиологии: реалии и возможности // *Рацион. фармакотерапия в кардиологии.* — 2005. — Т. 1. — С. 13–18.
58. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А. и др. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваск. терапия и профилактика.* — 2004. — Т. 4. — С. 77–82.
59. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г. и др. Проблема выбора лекарственного препарата в кардиологии: значение биоэквивалентности для доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-генерика // *Артериальная гипертензия.* — 2005. — Т. 11, № 3. — С. 164–166.
60. Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Ф. Сравнительное фармакокинетическое исследование биоэквивалентности двух пролонгированных лекарственных форм метопролола // *Клин. фармакокинетика.* — 2004. — Т. 1. — С. 27–33.
61. Луккина 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 – беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией // *Рацион. фармакотерапия в кардиологии.* — 2005. — Т. 3. — С. 35–40.
62. Мордовин В.Ф., Афанасьева Н.Л. Гипотензивная эффективность и церебропротективное влияние бета-блокатора метопролола // *Рос. кардиол. журн.* — 2005. — Т. 1, № 51. — С. 60–64.
63. Соколова Л.А., Тихонов П.П. Оценка эффективности метопролола замедленного высвобождения у больных артериальной гипертензией с нарушениями суточного ритма артериального давления // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* — 2006. — Т. 4. — С. 22–27.
64. Олейников В.Э., Буданова В.А., Кулоцин А.В. Клиническая эффективность и особенности комплайенса 48-недельной терапии Эгилоком ретард у больных мягкой и умеренной гипертензией // *Рацион. фармакотерапия в кардиологии.* — 2006. — Т. 2. — С. 25–31.
65. 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”) // *Рос. кард. журн.* — 2006. — Т. 58, № 2. — С. 67–72.
66. Сура М.В. Клинические и экономические оценки применения метопролола тартрата и метопролола сукцината у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Рацион. фармакотерапия в кардиологии.* — 2008. — Т. 5. — С. 77–84.