

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВОГО ПРЕПАРАТА МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ – ЭГИЛОКА РЕТАРД И ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА – БЕТАЛОКА ЗОК У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Ю.В. Лукина, А.Д. Деев, Н.А. Дмитриева, Н.Ю. Иваненкова,
А.А. Серажим, Г.Ф. Андреева, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – Эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – Беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией Ю.В. Лукина, А.Д. Деев, Н.А. Дмитриева, Н.Ю. Иваненкова, А.А. Серажим, Г.Ф. Андреева, С.Ю. Марцевич.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва.

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия «Эгилор ретард» у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией в сравнении с оригинальным препаратом метопролола сукцината – «Беталок ЗОК», возможность достижения целевого уровня артериального давления (АД) при лечении каждым препаратом.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 30 человек – 11 мужчин и 19 женщин, страдающих мягкой и умеренной артериальной гипертонией (АГ). Исследование было рандомизированным, открытым, перекрестным. Перед началом исследования всем пациентам отменялась ранее используемая гипотензивная терапия на 10-14 дней. Каждый из пациентов поочередно проходил 6-недельное лечение Эгилоком ретард (ЭР) и Беталоком ЗОК (БЗ) в дозе 50-100 мг. После отмены предшествующей антигипертензивной терапии пациенту назначалось лечение БЗ или ЭР (по таблице рандомизации) в дозе 50 мг. Препараты принимались один раз в сутки. Терапию первым рандомизационным препаратом завершили 29 человек, вторым – 25 пациентов. Через две недели оценивалась эффективность терапии по достижению целевого уровня АД ($<140/90$ мм рт.ст.). При недостаточной эффективности бета-адреноблокатора (ББ) через 2 недели доза препарата удваивалась до 100 мг/сут., при достижении целевого уровня АД – оставалась прежней. Лечение подобранной дозой проводилось в течение следующих 4 недель. После 6-недельного лечения первым рандомизационным препаратом гипотензивная терапия отменялась на 10-14 дней в зависимости от дозы ББ. На каждом визите оценивалось офисное АД, ЧСС, регистрировалась ЭКГ. По дневнику самоконтроля, результатам опроса, осмотра, данным ЭКГ регистрировались побочные эффекты ББ.

Результаты исследования. После 6-недельного лечения ЭР и БЗ средний уровень систолического АД снизился на 15,7 и 15,2 мм рт.ст., диастолического АД снизился на 8,0 и 4,5 мм рт.ст., ЧСС – на 4,1 и 4,3 уд. в мин. соответственно. Различия между гипотензивным и брадикардическим эффектом исследуемых препаратов статистически не значимы. Целевого уровня АД при терапии обоими ББ удалось достичь приблизительно в половине случаев – у 48% больных, получавших БЗ и у 56% пациентов, принимавших ЭР. Больше число побочных эффектов было зарегистрировано во время лечения БЗ ($p=0,003$). Большинство побочных реакций не носило серьезного характера, а по субъективной оценке пациентов переносимость препаратов не отличалась.

Заключение. По результатам исследования новый препарат метопролола тартрата пролонгированного действия – Эгилор ретард при назначении в течение 6 нед пациентам с мягкой и умеренной артериальной гипертонией в виде монотерапии не отличается по эффективности и безопасности от оригинального препарата метопролола сукцината пролонгированного действия – Беталока ЗОК.

Ключевые слова: метопролол тартрат, метопролол сукцинат, артериальная гипертония, антигипертензивная терапия.

РФК 2005;3:35-40

Comparative study of new drug of long acting metoprolol tartrate - Egilok retard and original drug of metoprolol succinate – Betaloc ZOK in patients with mild to moderate arterial hypertension

J.V. Lukina, A.D. Deev, N.A. Dmitrieva, N.Y. Ivanenkova, A.A. Serazhim, G.F. Andreeva, S.Y. Martsevich
State Research Center for Preventive Medicine of Roszdrav, Moscow

Aim. To study efficiency and safety of new drug of long acting metoprolol tartrate, “Egilok retard” (ER) in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH) in comparison with the original drug of metoprolol succinate, “Betaloc ZOK” (BZ), possibility of reaching target blood pressure (BP) level with treatment with each drug.

Material and methods. 30 patients (11 men and 19 women) with mild to moderate AH took part in randomized, open, cross over study. Previous antihypertensive treatment had been canceled for all the patients 10-14 days before the study started. Each patient by turns was treated during 6 weeks with ER and BZ 50-100 mg daily. After cancellation of the previous antihypertensive therapy, BZ and ER were prescribed (according to the randomization table) in dose 50 mg daily. Drugs were taken once per day. 29 patients completed therapy with the first drug of randomization, 25 patients – with the second. After 2 weeks efficiency of treatment was assessed by target BP level achievement ($<140/90$ mmHg). If efficiency of beta-adrenoblocker (BB) was not sufficient, the dose of the drug was doubled to 100 mg daily, if target level was reached – the dose remained unchanged. Treatment with the settled dose was held within next 4 weeks. After 6-week treatment with the first randomized drug antihypertensive therapy was canceled for 10-14 days depending on the BB dose. At each visit office BP and heart rate were assessed, EKG was registered. Side-effects were registered according to the self-control diary, questionnaire results, examination and EKG data.

Results. After 6-week treatment with ER and BZ average level of systolic BP reduced by 15,7 and 15,2 mmHg, of diastolic BP – by 8,0 and 4,5 mmHg, heart rate – by 4,1 and 4,3 beat/min respectively. Differences between antihypertensive and heart rate lowering effect of the studied drugs were not significant. Target BP level with treatment with both drugs was reached in approximately half cases – in 48% of BZ patients, and in 56% of ER patients. Bigger number of side effects was registered in BZ treatment ($p=0,03$). Most side effects were not severe and according to the patient assessment tolerance of both drugs didn't differ.

Conclusion. Results of the study show that in patients with mild to moderate AH 6-week monotherapy with new drug of long acting metoprolol tartrate, ER, does not differ on efficacy and safety from original drug of long acting metoprolol succinate, BZ.

Key words: metoprolol tartrate, metoprolol succinate, arterial hypertension, antihypertensive therapy

Rational Pharmacother. Card. 2005;3:35-40

Бета-адреноблокаторы (БАБ) занимают одно из ведущих мест в терапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти препараты используются в клинике с начала 60-х годов, причем их роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний оказалась столь значительной, что в 1988 г. ученые, принимавшие участие в создании БАБ, были награждены Нобелевской премией [1]. БАБ входят в состав основных групп антигипертензивных препаратов [2,3]. Одним из наиболее известных БАБ является метопролол [4]. В ряде крупных рандомизированных многоцентровых исследований были подтверждены положительные эффекты метопролола у больных артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца [2,3,5]. С целью достижения стабильной блокады бета₁-адренорецепторов был разработан препарат метопролола сукцинат пролонгированного действия – MS-CR/XL. Именно эта форма метопролола доказала свои преимущества при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью в исследованиях MERIT-HF, RESOLVED (Metoprolol study) [5,6].

Несмотря на очевидную положительную роль БАБ в лечении больных с сердечно-сосудистой патологией, практические врачи неохотно назначают эти препараты, а если и назначают их, то обычно используют недостаточные дозы. Неактивность врачей в отношении терапии БАБ приводит к тому, что многие больные не получают той пользы от лечения, которую оно могло бы дать. Кроме того, при наличии большого выбора современных препаратов из этой группы продолжают широко использовать устаревшие БАБ или БАБ с недостаточной доказательной базой. Известно, например, что назначение метопролола в России составляет около 4% от всех назначений БАБ (в Германии – 35%), при этом наиболее часто назначаются препараты, действующим веществом в которых является метопролола тартрат с немедленным высвобождением активного вещества (MT-IR) [7].

В последнее время в качестве альтернативы препаратам метопролола сукцината созданы новые лекарственные формы метопролола тартрата, обеспечивающие устойчивый пролонгированный эффект препаратов с этим действующим веществом.

Задачей настоящего исследования было сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – ЭГИЛОКА РЕТАРД (ЭР) (EGIS, Венгрия) и оригинального препарата метопролола сукцината – БЕТАЛОКА ЗОК (БЗ) (Astra Zeneca, Великобритания).

Материалы и методы

Протокол открытого, рандомизированного, перекрестного, сравнительного исследования был одобрен Этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Каждый боль-

ной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для исследования были отобраны пациенты с мягкой и умеренной артериальной гипертонией (АГ): $140 < \text{САД} < 180$ мм рт.ст. и/или $90 < \text{ДАД} < 110$ мм рт.ст. (САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД). В исследование не включали больных с симптоматической гипертонией; тяжелой хронической сердечной недостаточностью (NYHA III-IV класс); с пороками сердца, артериальной гипотонией; острым инфарктом миокарда; тяжелым поражением печени, почек; нестабильной стенокардией; с серьезными сопутствующими заболеваниями, требующими постоянного приема препаратов, оказывающих влияние на АД; атриовентрикулярной блокадой (АВ-блокадой) II-III степени; синоаурикулярной блокадой; брадикардией (ЧСС < 45 в мин); бронхиальной астмой; выраженными нарушениями периферического кровообращения; с повышенной чувствительностью к метопрололу.

Всего в исследование было включено 30 больных (11 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 42 до 78 лет, средний возраст составил 62,7 года. Длительность диагностированной АГ колебалась от 2 лет до 31 года и составила в среднем 10 лет. На ЭКГ у 5 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, регистрировались признаки рубцовых изменений, у 2 больных определялась АВ-блокада I степени, у 1 пациента была зарегистрирована желудочковая экстрасистолия.

Каждый больной прошел два курса лечения: Эгилоком ретард (ЭР) и Беталоком ЗОК (БЗ). Последовательность назначения препаратов для каждого пациента определялась путем рандомизации. Каждому курсу лечения предшествовал контрольный период продолжительностью 10 - 14 дней, в течение которого больные не принимали никаких антигипертензивных средств. Длительность лечения каждым препаратом метопролола составляла 6 недель. Препараты назначались 1 раз в день утром. Контроль эффективности и корректировка дозы осуществлялись через 2 и 6 недель лечения. При недостаточной эффективности БАБ в течение первых двух недель лечения, доза препарата удваивалась. Начальная доза для каждого препарата метопролола составляла 50 мг/сут., удвоенная доза – 100 мг/сут.

Во время визита к врачу проводились измерения АД и ЧСС, через 24 ч после последнего приема препарата, до приема очередной дозы БАБ. Контроль артериального давления (АД) (в положении пациента сидя, трижды с интервалом в 2 мин) и ЧСС проводили исходно (до лечения), а также через 2 и 6 недель терапии каждым препаратом. Через 2 недели лечения первой дозой БАБ и через 6 недель терапии препаратом метопролола проводилась регистрация по-

бочных эффектов и определялась приверженность лечению.

После 6 недель лечения первый препарат отменяли на 10-14 дней (в зависимости от используемой дозы метопролола).

При каждом визите всем пациентам регистрировалась ЭКГ.

Гипотензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня после 6-недельного курса терапии). Препарат считали эффективным, если регистрировалось снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт.ст.

При обработке результатов исследования использовался пакет статистических программ STATISTICA 6.0. Для оценки полученных данных применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, средних квадратичных отклонений), так и известные критерии значимости (парный t-критерий Стьюдента, χ^2 и др.).

Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$ (M – среднее, σ – среднее квадратичное отклонение). Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из 30 человек, принимавших участие в исследовании, полностью оба курса лечения завершили 25 человек.

Лечение первым препаратом завершили 29 человек. Во второй этап исследования было включено 28 человек, из которых полностью закончили лечение 25 человек, 5 человек выбыли на разных этапах исследования вследствие наличия у них побочных явлений. Возможная связь нежелательных явлений с приемом препаратов была зафиксирована лечащими врачами у 4 больных.

Лечение БЗ было назначено 30 пациентам (по таблице рандомизации), 6-недельное лечение препаратом метопролола сукцината завершили 29 человек. Два пациента, прошедших терапию БЗ, в результате развившихся во время лечения нежелательных явлений отказались принять дальнейшее участие в исследовании и терапию ЭР не получали, однако у одного из этих больных побочный эффект был зафиксирован в конце 6-й недели БЗ, лечение которым он завершил.

Терапия ЭР была назначена 28 пациентам (2 выбыли на этапе лечения первым препаратом). Еще 3 человека выбыли из-за побочных эффектов и нежелательных явлений на фоне лечения ЭР.

Таким образом, 6-недельную терапию ЭР прошли 25 человек, а БЗ – 29 пациентов с артериальной гипертонией.

В результате рандомизации было сформировано

2 группы пациентов, в одной из которых первым получаемым препаратом был ЭР, а в другой – БЗ. Статистически значимых отличий по основным параметрам на начало исследования между группами выявлено не было, поэтому результаты анализировались суммарно, без учета последовательности назначения препарата.

Оба исследуемых препарата оказывали выраженный гипотензивный эффект. Причем ЭР в среднем вызывал несколько большее снижение ДАД, однако статистически значимых различий между препаратами по влиянию на уровень САД и ДАД выявлено не было (рис. 1).

Также не обнаружено статистически значимого различия между исследуемыми препаратами по влиянию на ЧСС (рис. 2).

На серии ЭКГ, зарегистрированных на каждом визите, новых патологических изменений и статистически значимого отклонения определяемых парамет-

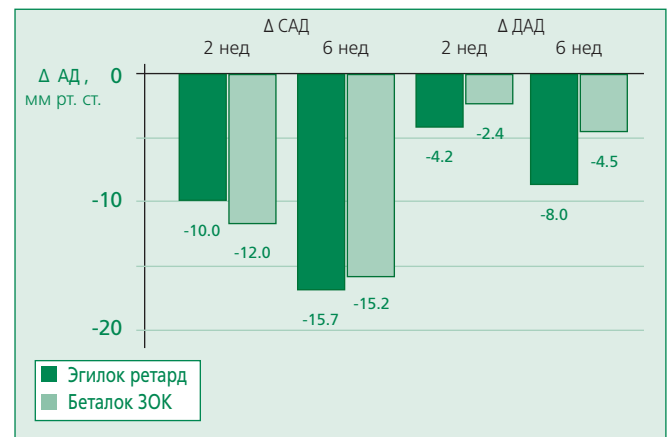


Рис. 1. Изменение показателей САД и ДАД в результате терапии (Δ САД и Δ ДАД).

ров (длительности интервалов QT, QTc, PR, комплекса QRS, а также ЧСС) выявлено не было.

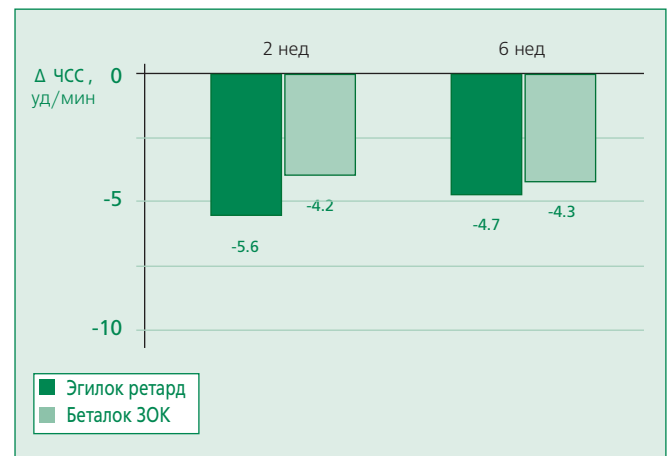


Рис. 2. Изменение ЧСС через 2 и 6 недель лечения каждым препаратом (Δ ЧСС).

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от получаемой дозы метопролола

Доза	Число больных	
	Эгилок ретард	Беталок ЗОК
50 мг/сут	12	13
100 мг/сут	16	17
Всего	28	30

Распределение пациентов в зависимости от суточной дозы метопролола было одинаковым для исследуемых препаратов (табл. 1).

В ряде случаев удвоение дозы препарата было невозможно из-за развившихся уже при применении 50 мг/сут метопролола побочных эффектов. В остальных случаях дозы препаратов были удвоены. Только у 1 пациентки оба препарата вызывали синусовую брадикардию с ЧСС < 45 ударов в минуту, сопровождавшуюся клинической симптоматикой (слабость, чувство «дурноты»). Это не позволило удвоить дозу используемых БАБ, однако пациентке было назначено 6-недельное лечение ЭР и БЗ в дозе 50 мг/сут. с удовлетворительным гипотензивным эффектом. ЧСС у данной пациентки оставалась на уровне 50 уд/мин, но при длительной терапии не сопровождалась клинической симптоматикой.

Целевой уровень АД (<140/90 мм рт ст) был достигнут у 14 из 25 пациентов, получавших в течение 6 недель лечение ЭР (56%), и у 14 из 29 больных, получавших терапию БЗ (48%). Доза препаратов в 50 мг/сут была эффективной соответственно у 6 и 8 пациентов из 14, достигших целевого уровня АД при лечении каждым препаратом (табл. 2).

Оба препарата приблизительно в 20% случаев вызывали различные побочные эффекты, большинство из которых потребовало прекращения приема исследуемых препаратов метопролола и привело к отказу пациентов от дальнейшего участия в исследовании. Всего было зарегистрировано 12 случаев побочных реакций на фоне лечения исследуемыми препаратами: 5 - на фоне ЭР и 7 - при терапии БЗ (табл. 3).

Таблица 2. Оценка эффективности препаратов (по визитам)

Препарат	Пациенты, достигшие целевого АД		Больные, не достигшие целевого АД
	визит 2 нед	визит 6 нед	
Эгилок ретард (n=25)	6 (24%)	+8 (32%) (всего 14 (56%))	11 (44%)
Беталок ЗОК (n=29)	8 (28%)	+6 (21%) (всего 14 (49%))	15 (51%)

Таблица 3. Побочные эффекты Эгилока ретард и Беталока ЗОК

Побочный эффект	Эгилок ретард	Беталок ЗОК
Кашель	0	1
Аллергический дерматит	1*	1
Головокружение	0	1
Головная боль	1	1
Боль в эпигастрии	0	1*
Дискомфорт в правом подреберье	0	1*
Нарушение стула	1	0
Тошнота	1*	0
Синусовая брадикардия (с клинической симптоматикой)	1	1
Всего случаев	5	7
* Побочные эффекты, приведшие к выбыванию пациентов из исследования.		

При анализе согласованности побочных реакций на препараты метопролола критерий χ^2 превысил критическое значение, соответствующий уровню значимости $p < 0,01$, что свидетельствует о большей безопасности ЭР по сравнению с БЗ (рис. 3).

Однако в большинстве случаев побочные эффекты не носили характера серьезных, после отмены препаратов метопролола проходили самостоятельно и не требовали назначения дополнительной терапии.

На фоне терапии ЭР было зарегистрировано серьезное нежелательное явление – повторный острый инфаркт миокарда у пациентки, страдающей гипертонической болезнью III стадии, II степени, риск осложнений – очень высокий. Однако, по-видимому, данное нежелательное явление не было связано с проводимой терапией и обусловлено течением конкурирующего основного заболевания на фоне недостаточно эффективной гипотензивной монотерапии.

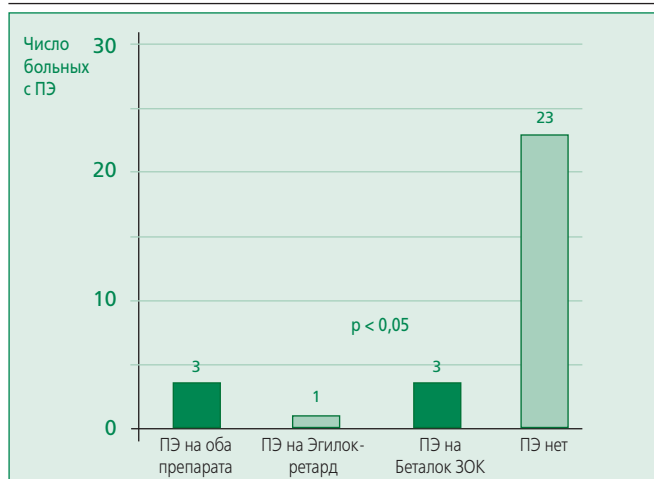


Рис. 3. Побочные эффекты (ПЭ) при лечении бета-адреноблокаторами.

Данные врачебной клинической и субъективной оценки эффективности и переносимости ЭР и БЗ продемонстрированы на рис. 4 и 5. Выявлено, что при одинаковой хорошей субъективной переносимости препаратов, пациентами и врачами отмечена несколько лучшая гипотензивная эффективность ЭР по сравнению с действием БЗ.

Обсуждение

В настоящее время метопролол является одним из наиболее изученных селективных БАБ [4]. В России зарегистрированы препараты, действующим веществом которых является одна из солей метопролола: метопролола тартрат или метопролола сукцинат.

Различие между двумя солями метопролола заключается в неодинаковой скорости всасывания в кишечнике: метопролол сукцинат в отличие от тартрата всасывается медленнее, что позволяет назначать препараты с данной солью метопролола 1 раз в день. Это позволило незначительно уменьшить дозу действующего вещества в БЗ, о чем указано в аннотации к препарату: 1 таблетка БЗ 50 или 100 мг содержит соответственно 47,5 и 95 мг метопролола сукцината, что эквивалентно 50 и 100 мг метопролола тартрата [8].

Оригинальный препарат метопролола тартрата немедленного высвобождения (метопролол IR) зарегистрирован в России под названием «Беталок». Его эффективность была подтверждена во многих крупных многоцентровых исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией, а также у больных, перенесших инфаркт миокарда [2,3,9]. Однако при лечении больных хронической сердечной недостаточностью метопролол IR существенно уступал другому БАБ - карведилолу по влиянию на прогноз у таких пациентов [10]. Наиболее известным дженериком метопролола тартрата в нашей стране является «Эгилок».

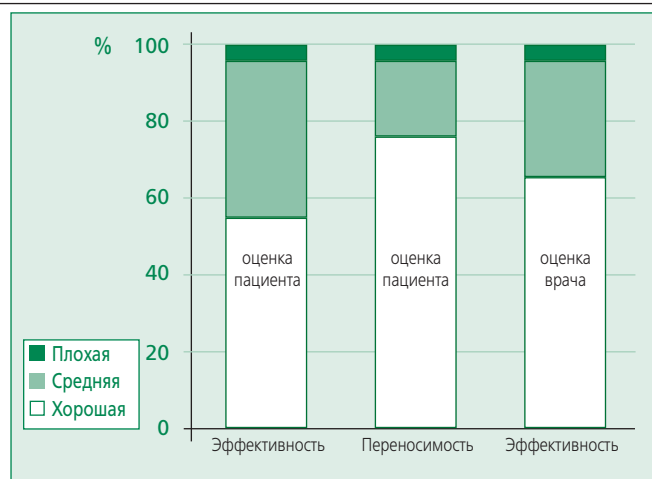


Рис. 4. Оценка эффективности и переносимости Эгилока-ретард пациентами и врачами.

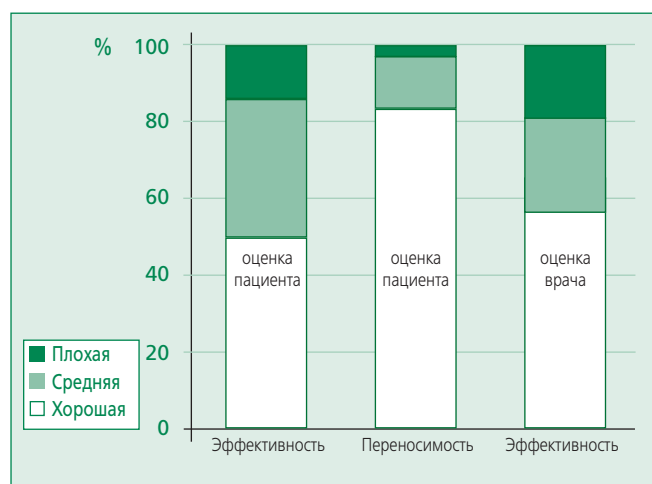


Рис. 5. Оценка эффективности и переносимости Беталока ЗОК пациентами и врачами.

Очевидные преимущества метопролола сукцината пролонгированного действия (метопролол CR/LX) были доказаны при сердечной недостаточности [4,5,9] и, кроме того, при изучении антиатеросклеротического эффекта метопролола на фоне гиполипидемической терапии в исследовании ELVA [11]. Оригинальным препаратом метопролола сукцината пролонгированного действия, зарегистрированным в России, является «Беталок ЗОК».

Недавно была создана новая лекарственная форма метопролола тартрата пролонгированного действия – «Эгилок ретард» (ЭР). Оригинальный матрикс таблеток ЭР обеспечивает замедленное высвобождение метопролола и стабильную концентрацию препарата в плазме в течение суток, что позволяет сократить кратность приема препаратов до 1 раза в день [12]. Результаты, подтверждающие высокую эффективность и безопасность ЭР у пациентов с мягкой и умеренной АГ, были получены в многоцентровом проспективном исследовании ProlongER, проводи-

вшемся на Украине [12]. По данным ProlongER, при лечении ЭР снижение офисного систолического АД составило 32 мм рт. ст., диастолического АД – 18 мм рт. ст., а ЧСС – на 18 ударов в минуту. Более скромные результаты, полученные в нашем исследовании, могут объясняться меньшими дозами БАБ (50-100 мг/сут), так как в программе ProlongER ЭР применялся в дозе 25-300 мг/сут. Достижение целевого уровня АД в ProlongER по данным офисного измерения и суточного мониторирования АД было достигнуто в 93,6 и 85% случаев соответственно. Это значительно превышает показатели, продемонстрированные в нашем исследовании, и может быть объяснено более высокими дозами ЭР, а также добавлением к терапии БАБ гидрохлортиазида в 30% случаев.

Результаты данного исследования, продемонстрировавшие, что целевого уровня АД удастся достичь у 49 и 56% пациентов на фоне терапии ЭР и БЗ соответственно, согласуются с данными крупных исследо-

ваний, в которых использовался метопролола тартрат [13-15]. Следует учитывать, что средняя доза метопролола в международных трайлах составляла 100-150 мг/сут.

Заключение

Таким образом, новый препарат метопролола тартрата пролонгированного действия – Эгилон ретард при назначении в течение 6 нед пациентам с мягкой и умеренной артериальной гипертензией в виде монотерапии не отличается по эффективности и безопасности от оригинального препарата метопролола сукцината пролонгированного действия – Беталок ЗОК. При подборе гипотензивного лечения следует учитывать, что у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией эффективность монотерапии препаратами группы бета-адреноблокаторов дозозависима и позволяет достичь целевого уровня АД приблизительно в 50-60% случаев.

Литература

- Foreman J. 3 share Nobel for medicine. Boston Globe. October 18, 1988:1.
- Wilhelmsen L., Bcrglund G., Elmfecltd D. et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. J Hypertens. 1987, 5 (5): 561-572.
- Olsson G., Tuomilehto J., Berglund G. et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY Study. Am J Hipertens, 1991, 4(2): 158.
- Мартынов А.И. Метопролол: результаты контролируемых клинических исследований. Клиническая фармакология, 2004, 13(3): 48-55.
- Goldstein S., Fagerberg B., Hjalmarson E. et al. Metoprolol CR/XL in patient with severe heart failure. Analysis of the experience in MERIT-HF. J Am Coll Cardiol 2001, 38: 932-938.
- Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. The RESOLVED pilot study. Circulation 2000, 101: 378-384.
- Марцевич С.Ю. β-Адреноблокаторы: принципы терапии с позиции доказательной медицины. Кардиология, 2002, 4: 82-85.
- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.- 2-е изд., перераб. и доп. М., Изд-во "БИНОМ" – СПб.: Невский диалект, 2002: 156-157.
- Olsson G., Oden G, Johansson L et al Prognosis after withdrawal of chronic postinfarction metoprolol treatment: a 2-7-year follow-up. Eur Heart J, 1988, 9: 365-372.
- Poole-Wilson PA, Cleland JGF, Di Lenarda et al. Rationale and design of the carvedilol or metoprolol European trial in patients with chronic heart failure: COMET. Eur J Heart Fail 2002, 4: 321-329.
- 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: 572-577.
- Сабадаш Э. Первые результаты исследования ProlongER. Здоровья Украины, 2004, 21(106): 2-3.
- LaPalio L, Schork A, Glasser S, Tiffet C. Safety and efficacy of metoprolol in the treatment of hypertension in the elderly. J Am Geriatr Soc 1992, 40: 354-358.
- Wikstrand J, Westergren G, Berglund G et al. Antihypertensive treatment with metoprolol or hydrochlorothiazide in patients aged 60 to 75 years. Report from a double-blind international multicenter study. JAMA 1986, 255: 1304-1310.
- Luomanmaki K, Inkovaara J, Hartikainen M et al. Efficacy and tolerability of isradipine and metoprolol in treatment of hypertension: the Finnish Isradipine Study in Hypertension (FISH). J Cardiovas Pharmacol 1992, 20:296-303.