

Актуальные вопросы применения β -адреноблокаторов в клинической практике: все ли известно практическому врачу?

Профессор Д.В. Небиеридзе

ФГБУ «НМИЦПМ» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре идет речь о назначении β -адреноблокаторов (БАБ) в различных клинических ситуациях. БАБ являются одним из самых эффективных классов препаратов, замедляющих прогрессирование сердечной недостаточности и снижающих сердечно-сосудистую смертность, они оказывают антигипертензивное действие и обладают антиангинальным и кардиопротективным эффектами. Класс БАБ представляет собой неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Ряд БАБ, особенно неселективных, обладают отрицательными эффектами и не могут быть использованы в ряде клинических ситуаций (метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа (СД 2)). Современные суперселективные БАБ не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко применяться в клинической практике, в т. ч. при метаболическом синдроме, СД 2. В обзоре акцент сделан на метопролол тартрат, который имеет наиболее широкую доказательную базу эффективности применения при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Еще одной проблемой, относящейся к БАБ, является нечастое их назначение или использование в недостаточных дозах. В связи с этим практическому врачу необходимо смелее назначать их в рекомендованных терапевтических дозах согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: β -блокаторы, метаболические эффекты, частота сердечных сокращений, метопролол.

Для цитирования: Небиеридзе Д.В. Актуальные вопросы применения β -адреноблокаторов в клинической практике: все ли известно практическому врачу? // РМЖ. 2017. № 20. С. 1440–1443.

ABSTRACT

Topical issues of the use of β -adrenoblockers in clinical practice: is everything known to a practical doctor?

Nebieridze D.V.

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow

The review presents topical issues of the appointment of β -blockers in various clinical situations. β -blockers have antihypertensive effect and possess anti-anginal and cardioprotective effects. β -blockers are one of the most effective classes of drugs that slow the progression of heart failure and reduce cardiovascular mortality. The β -blockers are a heterogeneous class of the drugs in terms of the opportunities of their clinical use. A number of β -blockers, especially non-selective ones, have negative effects and can not be used in a number of clinical situations (metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus). Modern super selective β -blockers do not have these negative effects and can be widely used in clinical practice, including metabolic syndrome, diabetes mellitus (DM) type 2. The review focuses on metoprolol tartrate, which has the most extensive evidence base of its efficiency in cardiovascular diseases (CVD). Another problem related to β -blockers is their infrequent appointing or underdosing. In this regard, a practical doctor should be bolder in appointing them in the recommended therapeutic doses according to the instructions for the medical use of the drug in various clinical situations.

Key words: β -blockers, metabolic effects, heart rate, metoprolol.

For citation: Nebieridze D.V. Topical issues of the use of β -adrenoblockers in clinical practice: is everything known to a practical doctor? // RMJ. 2017. № 20. P. 1440–1443.

Современную кардиологическую практику невозможно представить без β -адреноблокаторов (БАБ). Этот класс препаратов длительное время применяется в клинической практике при различных ССЗ. Кроме антигипертензивного действия БАБ обладают антиангинальным и кардиопротективным эффектом за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде. БАБ являются одним из самых эффективных классов препаратов, замедляющих прогрессирование сердечной недостаточности и снижающих смертность. Целесообразность использования БАБ при артериальной

гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) нашла отражение в соответствующих современных клинических рекомендациях [1–3]. Широкому использованию БАБ, безусловно, способствуют их высокая эффективность, относительная дешевизна и доступность.

БАБ наряду с диуретиками были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность в плане не только адекватного контроля артериального давления (АД), но и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В опубликованном в начале 1990-х гг.

метаанализе исследований было отмечено, что использование БАБ и диуретиков приводит к снижению риска ИБС на 14–16%, а инсультов – на 42% [4, 5].

Вместе с тем ряд вопросов, связанных с применением БАБ, требует обсуждения. Во-первых, несмотря на доказанную эффективность БАБ, во многих клинических ситуациях в реальной практике назначаются они не так часто. Даже в западных странах у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), эти препараты назначаются в 58% случаев, причем только 11% пациентов получают их в эффективных дозах [6]. Во многом это связано с опасением врачей относительно развития побочных эффектов: брадикардии, бронхоспазма, отрицательных метаболических эффектов. Особенно широко в последние годы обсуждается проблема отрицательных метаболических эффектов, ограничивающих применение БАБ, в частности при метаболическом синдроме и СД 2.

Еще в ранних исследованиях было показано, что БАБ нарушают толерантность к глюкозе вследствие ухудшения чувствительности тканей к инсулину и нарушения его секреции поджелудочной железой. Так, в результате 6 мес. лечения как неселективными, так и кардиоселективными БАБ достоверно снижалась чувствительность тканей к инсулину у больных с АГ [7, 8]. Однако пропранолол, неселективный БАБ, в большей степени влияет на чувствительность к инсулину, чем селективные БАБ, такие как атенолол или метопролол. С другой стороны, в двойном слепом сравнительном исследовании длительностью 48 нед. атенолол приводил к снижению чувствительности тканей к инсулину на 23%, в то время как ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) трандолаприл оказался метаболически нейтральным [9]. При этом было показано, что отрицательное влияние БАБ на чувствительность тканей к инсулину сохраняется на протяжении длительного времени.

Выраженное отрицательное влияние неселективных БАБ на толерантность к глюкозе обусловлено ухудшением чувствительности к инсулину и нарушением его образования в поджелудочной железе, опосредованными через β_2 -рецепторы [10, 11]. Селективные БАБ также могут оказывать отрицательное влияние на углеводный обмен, но при условии, что назначаются в высоких дозах, т. е. выше тех, которые рекомендованы в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

В ряде исследований показано, что БАБ, в большей степени неселективные, могут оказать негативное влияние на липидный профиль, повышая уровень триглицеридов (ТГ) и снижая уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [12, 13].

Опасения по поводу использования БАБ при метаболических нарушениях и СД усилились после анализа крупномасштабных исследований, показавших, что в группах пациентов, принимавших БАБ, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II [14–16]. Необходимо учесть, что в этих исследованиях в качестве БАБ использовался атенолол. Однако некоторые исследователи решили отрицательные метаболические эффекты атенолола распространить на весь класс БАБ, чтобы исключить их из арсенала лечения пациентов с неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только для вторичной профилактики [17]. При этом критики БАБ почему-то забывают, что существуют высоко-

коселективные препараты, возможности использования которых значительно расширились, в т. ч. и у больных с метаболическими нарушениями и СД.

В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ неизменно отмечается, что отрицательные метаболические эффекты БАБ не распространяются на современных их представителей: небиволол, карведилол, метопролол и бисопролол [1]. Одним из широко применяемых препаратов является метопролол – селективный антагонист β_1 -адренорецепторов, применяющийся в кардиологии более 40 лет. Он имеет широкую доказательную базу в плане эффективности и безопасности у различных категорий пациентов: с АГ, ИБС и ХСН. Особенно это касается метопролола тартрата, применявшегося в крупных клинических рандомизированных исследованиях, результаты которых стали основой для разработки стратегии лечения тяжелых кардиологических больных.

Метопролол тартрат является единственным БАБ, доказавшим эффективность в плане влияния на конечные точки в сравнительном исследовании у пациентов с неосложненной АГ. В исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives), в котором участвовали 3234 пациента мужского пола 40–64 лет с диастолической АГ (диастолическое АД выше 100 мм рт. ст.), оценивалась эффективность метопролола в плане снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (внезапная смерть и ИМ). Группа сравнения (1635 больных) получала терапию тиазидным диуретиком. Результаты исследования показали преимущество метопролола в предотвращении коронарной смерти, фатального и нефатального ИМ. С учетом одинакового антигипертензивного эффекта в обеих группах было выдвинуто предположение о наличии у метопролола дополнительного протективного действия [18].

Если при неосложненной АГ преимущество имеют суперселективные БАБ, то при ИБС ситуация несколько иная и выбор β -блокаторов более широк. Более того, атенолол, который критикуют в связи с его отрицательными метаболическими эффектами, имеет доказательную базу эффективности применения при стабильной протекающей ИБС. В крупномасштабном исследовании INVEST, в котором участвовали более 2200 пациентов с АГ и ИБС, сравнивалась эффективность верапамила и атенолола в отношении влияния на конечные точки. При этом была отмечена одинаковая эффективность обеих стратегий лечения, было установлено, что вне зависимости от характера лечения его успех во многом зависел от адекватного снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Наиболее выраженное снижение относительного риска развития нефатального ИМ, смерти или инсульта наблюдалось при достижении ЧСС покоя 55–60 уд./мин [19]. Более того, у пациентов, перенесших ИМ, доказательную базу эффективности имеют и некоторые неселективные БАБ – тимолол и пропранолол.

На фоне лечения БАБ увеличивается толерантность к физической нагрузке, снижается число приступов стенокардии и эпизодов безболевой ишемии миокарда. Кроме того, доказана эффективность этой группы препаратов у пациентов, перенесших ИМ, в плане профилактики повторного инфаркта и сердечно-сосудистой смертности.

Наибольшее количество исследований посвящено применению метопролола тартрата. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MIAMI (Metoprolol in

acute myocardial infarction), в котором участвовали 5778 больных с подозрением на острый ИМ, было показано положительное влияние метопролола (200 мг/сут после дробного внутривенного введения) в ранние сроки поступления в стационар на ближайший прогноз. Оценивали смертность, частоту развития осложнений (фибрилляции желудочков, суправентрикулярных аритмий) в течение 15 дней. Среди больных с высоким риском неблагоприятного исхода (примерно 30% включенных больных) отмечено снижение смертности на 29%. Наиболее значительный эффект был достигнут в группах больных с подтвержденным ИМ, которым лечение начато в течение первых 7 ч от поступления. В группе метопролола частота суправентрикулярных аритмий, необходимость применения сердечных гликозидов, антиаритмических, наркотических средств были достоверно меньше [20].

В исследовании Göteborg Metoprolol Trial., в которое были включены пациенты 40–74 лет, поступившие в стационар с подозрением на острый ИМ в течение 48 ч от начала развития симптомов, были рандомизированы на группы метопролола и плацебо [21]. После дробного введения 15 мг метопролола внутривенно переходили на пероральный прием метопролола тартрата в дозе 200 мг/сут. Смертность в группе лечения метопрололом оказалась достоверно ниже как в течение первых 3 мес. наблюдения (10 против 19%, $p=0,036$), так и в течение 1 года (21 против 27%, $p=0,0099$).

В исследовании TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) II-B Study из 1434 больных с ИМ, получивших тромболитическую терапию, у половины была начата терапия метопрололом в 1-е сут с внутривенного введения, а остальные получали метопролол только на 6-е сут в дозе 50 мг 2 р./сут с увеличением в дальнейшем суточной дозы до 200 мг. В группе ранней терапии достоверно реже регистрировались эпизоды ишемии и рецидивы ИМ в течение первой недели [22].

В исследовании RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) с применением каптоприла или метопролола или их комбинации в 1-е сут острого ИМ оценивалось влияние вышеперечисленных режимов лечения на прогноз в течение 6 мес. Лечение метопрололом ассоциировалось со снижением числа чрескожной реваскуляризации, меньшим числом побочных эффектов [23].

Благоприятное влияние метопролола на прогноз (смертность и развитие повторного ИМ) в течение 3 лет установлено в исследовании SMT (Stockholm Metoprolol Trial). В данном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании были сформированы две группы: плацебо (147 человек) и метопролол 100 мг 2 р./сут (154 человека). Рандомизация проводилась с 11-го по 18-й день от развития ИМ, наблюдение длилось 36 мес. Результаты продемонстрировали снижение общей смертности, частоты повторного ИМ, внезапной сердечной смерти, а также цереброваскулярных событий и аортокоронарного шунтирования в группе лечения. Наиболее выраженный эффект наблюдался у больных с распространенным ИМ [24].

Есть данные, свидетельствующие о том, что применение метопролола в 1-е сут у больных с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергающихся первичной ангиопластике коронарных артерий, ассоциировано с меньшей зоной инфаркта, большей фракцией выброса левого желудочка, определенными с помощью магнитно-резонансной томографии на 5–7-й день ИМ [25].

На российском рынке одну из лидирующих позиций занимает препарат Эгилок. В клинических исследованиях подтверждена его эффективность по основным показаниям – при АГ, ИБС, аритмии [26–28].

Важной проблемой, связанной с применением БАБ, является применение недостаточных доз препаратов, особенно у пациентов с ИБС и ХСН. Как известно, критерием эффективности терапии БАБ при ИБС является достижение целевого уровня ЧСС. Показано, что оптимальной при лечении БАБ является ЧСС 55–60 в минуту [29]. К сожалению, как уже отмечалось, на практике БАБ часто либо не назначаются, либо назначаются в неэффективных дозах. По данным международных регистров, частота достижения целевой ЧСС в реальной клинической практике не превышает 22%. В многоцентровом российском исследовании с участием 399 пациентов со стабильной стенокардией I–III функционального класса и сопутствующей первичной АГ, принимающих любой БАБ на протяжении 2 мес. и более без изменений дозы в течение последних 4 нед. до включения в программу, было установлено, что доля пациентов, достигающих целевой ЧСС в покое, в реальной клинической практике составляет 15,5% [30].

Аналогичная ситуация с использованием недостаточных доз БАБ наблюдается и при их использовании у пациентов с ХСН. В связи с этим необходимо проанализировать данные исследования MERIT HF с применением метопролола сукцината CR/XL, результаты которого имеют важное клиническое значение. MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) было многоцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, в которое был включен 3991 пациент с ХСН (II–IV класс по NYHA) и фракцией выброса 40% и меньше [31]. Большинство больных получали сопутствующую терапию диуретиками, ингибиторами АПФ и дигоксином. Пациенты рандомизировались для приема метопролола сукцината CR/XL либо плацебо. Начальная доза метопролола сукцината CR/XL составляла 12,5–25 мг/сут. В течение 6 нед. дозу препарата увеличивали до 100 мг/сут, а в последующем – до 200 мг/сут (однократно) при условии компенсированной гемодинамики (к концу исследования доза колебалась в среднем от 60 до 100 мг/сут). Исследование MERIT-HF было прекращено досрочно, когда стало ясно, что в группе активной терапии смертность значительно ниже, чем в группе плацебо. Смертность от сердечно-сосудистых причин среди пациентов, получавших метопролола сукцинат CR/XL, была ниже на 38% ($p=0,00003$), смертность от прогрессирующей ХСН – на 49% ($p=0,0023$), риск внезапной смерти – на 41% ($p=0,0002$).

Вместе с тем в реальной клинической практике врачи при ХСН редко назначают такие высокие дозы БАБ, как в исследовании MERIT-HF. Это связано, как уже было упомянуто, с опасением врачей относительно развития побочных эффектов. Однако малые дозы БАБ не приводят к полной блокаде рецепторов и не могут быть эффективными в различных клинических ситуациях.

Заключение

Класс БАБ представляет собой неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Критика БАБ отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача, который всегда должен задавать себе вопрос: о каких клинических ситуациях и БАБ

идет речь. Некоторые БАБ, особенно неселективные, обладают отрицательными метаболическими эффектами и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы (метаболические нарушения, СД 2). Современные суперселективные БАБ не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в т. ч. при метаболическом синдроме и СД 2. При назначении БАБ пациентам с ИБС и ХСН необходимо использовать высокие дозы. Опираясь на большую доказательную базу, практический врач должен шире назначать метопролол тартрат в рекомендованных терапевтических дозах согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата в различных клинических ситуациях.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. В пересмотр // Кардиологический вестник. 2015. № 1. Т. 10. С. 3–30 [Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii. Rossijskie rekomendacii. V peresmotr // Kardiologicheskij vestnik. 2015. № 1. T. 10. S. 3–30 (in Russian)].
2. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца: Клинические рекомендации МЗ РФ, 2013 г. РКНПК [Электронный ресурс], 10.12.2014. URL: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii> [Diagnostika i lechenie hronicheskoj ishemichejskoj bolezni serdca: Klinicheskie rekomendacii MZ RF, 2013 g. RKNPK [Elektronnyj resurs], 10.12.2014. URL: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii> (in Russian)].
3. Национальные рекомендации ОССН, ПКО и PHMOT по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность. 2013. Т. 14. № 7 (81). С. 379–472 [Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniju HSN // Serdechnaja Nedostatochnost'. 2013. T. 14. № 7 (81). S. 379–472 (in Russian)].
4. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure – an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context // Lancet. 1990. Vol. 335. P. 827–838.
5. Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. Science press. 1994. London.
6. Viskin S., Kitzis I., Lev E. et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice // JACC. 1995. Vol. 25. P. 1327–1332.
7. Berne C., Pollare T., Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors // Diabetes Care. 1991. Vol. 14 (4). P. 39–47.
8. Lithell H. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism // Diabetes Care. 1991. Vol. 14. P. 203–209.
9. Reneland R., Alvares E., Andersson P.L. et al. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not by ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril // J.Hum. Hypertens. 2000. Vol. 14. P. 175–180.
10. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Propranolol or HCTZ alone for the initial treatment of hypertension. IV. Effect on plasma glucose and glucose tolerance // Hypertension. 1985. Vol. 7. P. 1008–1016.
11. The Working Group on Hypertension in diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. Final report // Arch Int. Med. 1987. Vol. 147. P. 830–842.
12. Pool P.E., Seagren S.C., Salel A.F. Metabolic consequences of treating hypertension // Am J Hypertens. 1991. Vol. 4. P. 494–502.
13. Weidmann P., Feffer C., Saxenhofer H. et al. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs // Drugs. 1988. Vol. 35 (6). P. 118–134.
14. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial // JAMA. 2003. Vol. 290(21). P. 2805–2816.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic // JAMA. 2002. Vol. 288. P. 2981–2997.
16. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 995–1003.
17. Beevers D.G. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? // Lancet. 2005. Vol. 366. P. 1510–1512.
18. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension: morbidity results from the MAPHY Study // Hypertension. 1991. Vol. 17. P. 579–588.
19. Kolloch R., Legler U.F., Champion A. et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST) // Eur Heart J. 2008. Vol. 29. P. 1327–1334.
20. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group // Eur Heart J. 1985. Vol. 6(3). P. 199–226.
21. Herlitz J., Waagstein F., Lindqvist J. et al. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (a subgroup analysis of the Goteborg Metoprolol Trial) // Am J Cardiol. 1997. Vol. 80(9B). P. 401–441.
22. Roberts R., Rogers W.J., Mueller H.S. et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study // Circulation. 1991. Vol. 83(2). P. 422–437.
23. Coletta C., Ricci R., Ceci V. et al. Effects of early treatment with captopril and metoprolol singly or together on six-month mortality and morbidity after acute myocardial infarction. Results of the RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) study // The RIMA researchers // G Ital Cardiol. 1999. Vol. 29(2). P. 115–124.
24. 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.
25. Ibanez B., Macaya C., Sanchez-Brunete V. et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial // Circulation. 2013. Vol. 128(14). P. 1495–1503.
26. Яковлев В.Т. Опыт применения кардиоселективного β-адреноблокатора Эгилока (метопролола) для лечения нарушений сердечного ритма // Консилиум. 2001. Т. 1 (19). С. 22 [Jakovlev V.T. Opyt primeneniya kardioselektivnogo β-adrenoblokatora Jegiloka (metoprolola) dlja lechenija narushenij serdechnogo ritma // Konsilium. 2001. T. 1 (19). S. 22 (in Russian)].
27. Подзолков В.И., Исайкина О.Ю., Самойленко В.В., Маколкин В.И. Клиническая эффективность β-адреноблокатора метопролола у больных гипертонической болезнью // Росс. кардиол. журнал. 2000. Т. 4. С. 41–44 [Podzolkov V.I., Isajkina O.Ju., Samojlenko V.V., Makolkin V.I. Klinicheskaja jeffektivnost' β-adrenoblokatora metoprolola u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni'ju // Ross. kardiol. zhurnal. 2000. T. 4. S. 41–44 (in Russian)].
28. Кулешова Э.В., Лоховицина Н.Л., Цай Н.В. Антиангинальная и антиишемическая активность Эгилока R у больных стенокардией напряжения // Клини. фармакол. терапия. 2001. Т. 1. С. 85–87 [Kuleshova J.e.V., Lohovicina N.L., Caj N.V. Antianginal'naja i antiishemicheskaja aktivnost' JegilokaR u bol'nyh stenokardiej naprjazhenija // Klin. farmakol. terapija. 2001. T. 1. S. 85–87 (in Russian)].
29. Gibbons R.J., Chatterjee K., Daley J. et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina) // J Am Coll Cardiol. 1999. Vol. 33(7). P. 2092–2197.
30. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К., Хомицкая Ю.В., Шаваров А.А. Достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений покоя у пациентов со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией на фоне терапии β-адреноблокаторами в реальной клинической практике // Кардиология. 2013. № 7. С. 1–11 [Kobalava Zh.D., Kijakbaev G.K., Homickaja Ju.V., Shavarov A.A. Dostizhenie celevogo urovnja chastoty serdechnyh sokrashhenij pokoja u pacientov so stabil'noj stenokardiej i arterial'noj gipertoniej na fone terapii β-adrenoblokatorami v real'noj klinicheskoy praktike // Kardiologija. 2013. № 7. S. 1–11 (in Russian)].
31. The MERIT-HF investigators. 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.