

О.Д. ОСТРОУМОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, В.М. ФОМИНА¹, к.м.н.

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ПРИМЕНЕНИЕ БЕТА-БЛОКАТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:

ФОКУС НА МЕТОПРОЛОЛ

В статье представлены механизмы действия бета-блокаторов. Обсуждены особенности фармакокинетики, фармакодинамики, лекарственного взаимодействия метопролола. Приведены данные об эффективности и безопасности применения метопролола сукцината и метопролола тартрата при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова:

бета-блокаторы

метопролол

артериальная гипертензия

ишемическая болезнь сердца

хроническая сердечная недостаточность

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ БЕТА-БЛОКАТОРОВ

Как известно, существуют β_1 - и β_2 -адренорецепторы, стимуляция которых приводит к совершенно различным физиологическим эффектам [1]. Стимуляция β_1 -адренорецепторов приводит к учащению синусового ритма, улучшению внутрисердечной проводимости, повышению возбудимости миокарда, усилению сократимости миокарда (положительные хроно-, дромо-, батмо-, инотропные эффекты). Стимуляция β_2 -адренорецепторов приводит к расслаблению гладких мышц бронхов и сосудов (табл. 1). Способность блокировать влияние медиаторов на β -адренорецепторы миокарда и ослабление влияния катехоламинов на мембранную аденилатциклазу кардиомиоцитов с уменьшением образования цАМФ определяют фармакодинамику β -адреноблокаторов.

Антиишемический эффект этой группы препаратов обусловлен снижением потребности миокарда в кислороде за счет влияния на β_1 -адренорецепторы и, как следствие, уменьшения частоты и силы сердечных сокращений (отрицательное хроно- и инотропное действие). Кроме того, возможными механизмами действия β -адреноблокаторов при ишемии миокарда является улучшение перфузии миокарда за счет уменьшения конечного диастолического давления в левом желудочке и, соответственно, увеличения градиента давления, обуславливающего коронарную перфузию во время диастолы; удлинения диастолы (отрицательное хронотропное действие) [1].

При развитии острой ишемии миокарда на фоне АГ значение приобретают их гипотензивные средства.

Антиаритмическое действие β -адреноблокаторов повышает порог возникновения фибрилляции желудочков и позволяет в определенной степени предотвращать фатальные аритмии в острой стадии инфаркта миокарда; β -адреноблокаторы выделены в отдельный (II) класс антиаритмических средств. Антиаритмическая активность β -адреноблокаторов основана на их способности устранять адренергическое влияние на сердце, при этом [1]:

- 1) уменьшается частота сердечных сокращений (отрицательное хронотропное действие);
- 2) снижается автоматизм синусового узла, AV-узла и системы Гиса – Пуркинье, предсердий и желудочков (отрицательное батмотропное действие);
- 3) сокращается продолжительность потенциала действия и рефрактерного периода в системе Гиса – Пуркинье (укорачивается интервал QT);
- 4) ухудшается проводимость AV-узла и увеличивается продолжительность эффективного рефрактерного периода AV-узла; удлиняется интервал PQ (отрицательное дромоторопное действие).

Кроме того, в антиаритмическом эффекте β -адреноблокаторов могут играть роль их угнетающее влияние на центральную нервную систему (уменьшение симпатической импульсации, идущей к сердцу), антиишемическое

Таблица 1. Основные эффекты, связанные со стимуляцией β -адренорецепторов

β_1 -адренорецепторы	β_2 -адренорецепторы
<ul style="list-style-type: none"> • Положительное хроно-, ино-, батмо-, дромоторопное действие • Снижение моторики и тонуса желудочно-кишечного тракта • Снижение тонуса миометрия • Повышение выброса инсулина в островковом аппарате поджелудочной железы 	<ul style="list-style-type: none"> • Расширение сосудов скелетных мышц, печени • Снижение тонуса мышц бронхов • Повышение выброса ренина в почках • Увеличение липолиза • Увеличение гликогенолиза в мышцах и печени

действие, улучшение метаболизма миокарда и мембраностабилизирующие свойства, которые, однако, проявляются при использовании очень больших – выше терапевтических – доз β -адреноблокаторов [1].

Гипотензивное действие β -адреноблокаторов обусловлено [1]:

- 1) уменьшением частоты и силы сердечных сокращений (отрицательное хроно- и инотропное действие) и снижением сердечного выброса;
- 2) снижением секреции и уменьшением концентрации ренина в плазме;
- 3) перестройкой барорецепторных механизмов дуги аорты и синокаротидного синуса;
- 4) центральным угнетением симпатического тонуса;
- 5) блокадой постсинаптических периферических β -адренорецепторов;
- 6) конкурентным антагонизмом с катехоламинами за рецепторное связывание;
- 7) повышением уровня простагландинов в крови.

Влияние на β_2 -адренорецепторы определяет значительную часть побочных эффектов и противопоказаний к их применению (например, бронхоспазм, сужение периферических сосудов) [1]. Особенностью кардиоселективных β -адреноблокаторов (в частности, метопролола, бисопролола, небиволола) по сравнению с неселективными (например, пропранололом) является большее сродство к β_1 -адренорецепторам сердца, чем к β_2 -адренорецепторам. Поэтому при использовании в небольших и средних дозах эти препараты оказывают менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий; меньше риск развития бронхоспазма или вазоконстрикции с увеличением постнагрузки на миокард [1]. Кардиоселективность – одна из основных клинически значимых фармакокинетических характеристик β -блокаторов, обуславливающих безопасность (низкую частоту побочных эффектов) данного класса препаратов. Чем выше степень кардиоселективности, тем меньше риск развития побочных эффектов (бронхоспазма, негативного влияния на углеводный и липидный обмен) [1].

Таким образом, благодаря высокой кардиоселективности риск развития побочных эффектов, связанных со стимуляцией β_2 -адренорецепторов, при применении бисопролола наименьший.

Препараты из группы β -блокаторов отличаются также и по другим характеристикам – биодоступности, липофильности, периоду полувыведения, путям выведения [1]. Для лечения больных АГ существенное значение имеет такая характеристика, как липофильность, поскольку только липофильные препараты проникают через клеточные мембраны и способны оказывать, помимо гипотензивного, дополнительный органопротективный эффект.

Значение такой фармакокинетической характеристики, как период полувыведения, для клинической практики трудно переоценить, поскольку именно она определяет кратность приема препарата. Согласно современным рекомендациям сейчас для лечения АГ рекомендованы только пролонгированные препараты, т. е. препараты с

длительным периодом полувыведения, к которым относится, в частности, метопролола сукцинат [2].

Необходимо напомнить, что широко применяющийся в клинической практике β -блокатор метопролол на самом деле существует в виде двух лекарственных форм – метопролола тартрат и метопролола сукцинат. Между ними существуют различия как по фармакокинетике, так и по клиническим аспектам применения.

Фармакокинетика [1]. Метопролола тартрат и метопролола сукцинат быстро и почти полностью (более 90%) всасываются в желудочно-кишечном тракте, на 10% связываются с белками плазмы крови, легко проникают через гематоэнцефалический барьер. Прием пищи практически не влияет на биодоступность метопролола сукцината, тогда как прием обычного метопролола во время еды повышает его биодоступность на 40%. Метаболизируются в печени на 80–100%, причем пресистемный метаболизм при первом прохождении через печень составляет 65–80%. Биодоступность составляет 50%, причем системная биодоступность лекарственной формы метопролола с контролируемым высвобождением активного вещества примерно на 20–30% ниже, чем у стандартной лекарственной формы. Это связано с более активным расщеплением метопролола печенью, который медленно высвобождается из лекарственной формы. Метопролола сукцинат активно преобразуется в ходе обмена веществ с образованием 4 метаболитов, не обладающих заметной фармакологической активностью. Лишь 5% дозы выводится с мочой в неизменном виде. Примерно 12% метопролола сукцината связывается с сывороточным альбумином. Период полувыведения ($T_{1/2}$) для метопролола тартрата составляет 3–4 ч, и поэтому кратность его приема должна быть до 2–3 раз в сутки в среднесуточной дозировке 50–200 мг. В то же время метопролола сукцинат эффективен при назначении в дозировке 50–100 мг один раз в сутки [1].

Основной путь элиминации препаратов следует учитывать при назначении больным с нарушенной функцией печени. Так, при циррозе печени или сердечной недостаточности, а также при совместном применении с лекарственными препаратами, тормозящими активность микросомального фермента печени CYP450 2D6 (например, с циметидином или хлорпромазином), доза вышеуказанных средств должна быть снижена или уменьшена кратность приема препарата [1].

Таким образом, благодаря постоянной форме диффузии лекарственного вещества, лекарственная форма метопролола сукцината с замедленным высвобождением лекарственного вещества обеспечивает значительно более стабильную концентрацию метопролола в плазме крови в течение суток, чем многократный прием быстро высвобождающегося метопролола тартрата.

В этой связи фармакокинетика метопролола при применении лекарственной формы с его контролируемым высвобождением обеспечивает значительно большую стабильность его фармакокинетических эффектов, чем прием быстро высвобождающегося метопролола тартрата. В плане лечения АГ указанные особенности фармако-

кинетики метопролола сукцината обеспечивают стабильный антигипертензивный эффект на протяжении суток при однократном приеме, позволяя избежать избыточно быстрого снижения артериального давления (АД), а также резких колебаний АД (повышенной вариабельности). Как известно, именно эти два фактора являются причиной повышенного риска развития инсульта и инфаркта миокарда, особенно у пожилых больных [2]. Поэтому для лечения АГ используют именно метопролола сукцинат.

Кардиоселективность – одна из основных характеристик бета-блокаторов, обуславливающих безопасность данного класса препаратов. Чем выше степень кардиоселективности, тем меньше риск развития побочных эффектов (бронхоспазма, негативного влияния на углеводный и липидный обмены)

Существует много исследований, свидетельствующих о высокой антигипертензивной эффективности и безопасности метопролола сукцината. Так, например, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах сравнивали эффективность метопролола сукцината и бисопролола [3]. Двухнедельная плацебо-контролируемая вводная фаза сопровождалась фазой сравнения в течение 8 нед. с контролем через 4 и 8 нед. В этом исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с нормальным уровнем креатинина в сыворотке и ранее леченной или вновь диагностированной АГ, у которых после плацебо-контролируемой вводной фазы показатели диастолического АД (ДАД) в покое составляли от 95 до 120 мм рт. ст. Из исследования были исключены пациенты с противопоказаниями к приему β -блокаторов, с печеночной и почечной недостаточностью, с инфарктом миокарда в течение последних трех месяцев в анамнезе или инсультами в течение последних 12 мес. в анамнезе, а также пациенты с другими тяжелыми, требующими лечения заболеваниями, беременные или кормящие женщины. Пациенты получали в течение 8 нед. либо 100 мг метопролола ЗОК утром один раз в день, либо 10 мг бисопролола утром один раз в день. Другие антигипертензивные препараты были исключены до начала фазы плацебо.

После 4 нед. лечения АД (систолическое/диастолическое) снизилось после приема метопролола ЗОК на 35,2/18,4 мм рт. ст., бисопролола – на 31,4/12,6 мм рт. ст. (различия между группами достоверны, $p < 0,01$). Через 8 нед. в обеих группах наблюдалось более выраженное снижение среднего АД как через 12, так и через 24 ч после приема по сравнению с исходным значением, чем через 4 нед. Снижение АД составило 38,9/20,8 мм рт. ст. после приема метопролола ЗОК и 34,7/14,1 мм рт. ст. после приема бисопролола, различия между группами были достоверны и составили 4,2 и 6,7 мм рт. ст. соответственно для систолического и диастолического АД. Достоверных различий влияния двух β -блокаторов на частоту сердечных сокра-

щений (ЧСС) в покое не отмечено. Через 8 нед. лечения ДАД в покое менее 90 мм рт. ст. выявлено у 97% пациентов, получавших метопролол, и у 57% пациентов, получавших бисопролол ($p < 0,01$). Достоверно более высокая антигипертензивная эффективность и достоверно более выраженный пульс-урежающий эффект был выявлен в группе метопролола ЗОК и при нагрузке. Переносимость препаратов была сходной: побочные эффекты наблюдались у четырех пациентов в группе метопролола ЗОК (13,4%) и у пяти пациентов в группе бисопролола (16,7%), ни один пациент досрочно не прекратил участия в исследовании в связи с возникшими побочными эффектами [3].

Бета-блокаторы относятся к основным средствам для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), т. е. лекарствам, эффект которых доказан, сомнений не вызывает и которые рекомендованы именно для лечения ХСН (степень доказанности А) [4]. В рекомендациях по диагностике и лечению ХСН упомянуты три β -блокатора, в т. ч. метопролола сукцинат, которые показали снижение риска смерти больных ХСН, кроме того, риска внезапной смерти, смерти от прогрессирования ХСН, и снижали частоту госпитализации. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности сказано, что β -блокаторы рекомендованы в добавление к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или к антагонистам рецепторов к ангиотензину II (АРА) в случае непереносимости ингибиторов АПФ всем больным с систолической ХСН II-IV ФК с фракцией выброса (ФВ) $\leq 40\%$ [4].

Эффективность метопролола сукцината для лечения больных ХСН доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure), которое было посвящено изучению эффективности метопролола сукцината CR/XL у пациентов с ХСН II-IV ФК по NYHA и ФВ менее 40% [5, 6]. В этом исследовании приняли участие 3 991 больной, из которых 1 926 пациентов госпитализированы по поводу инфаркта миокарда (ИМ). Средняя ФВ составила 28%. Большинство больных получали сопутствующую терапию диуретиками, ингибиторами АПФ и дигоксином. Период наблюдения составил 1 год. Пациенты были рандомизированы в группу 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 при условии компенсированной гемодинамики (к концу исследования доза фуросемида варьировала 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: в группе метопролола сукцината CR/XL общая смертность снизилась на 34% ($p = 0,0062$), а внезапная смерть – на 41% ($p = 0,002$).

Смертность от прогрессирования ХСН на фоне лечения метопрололом сукцинатом была ниже 49%. Единая конечная точка – общая смертность/госпитализация по поводу прогрессирования сердечной недостаточности уменьшилась на 31% ($p < 0,001$), а сердечная смерть/

нефатальный ИМ – на 39% ($p < 0,001$). Эффективность метопролола сукцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия АГ или сахарного диабета. Несколько большая эффективность метопролола сукцината CR/XL была отмечена у больных ХСН III и IV ФК по сравнению с больными ХСН II ФК по классификации NYHA [5, 6].

Следовательно, для лечения больных с ХСН как с наличием АГ, так и при нормальном АД препаратом выбора является метопролола сукцинат.

ИБС по-прежнему является ведущей причиной смертности в мире и в РФ: из 100 умерших от сердечно-сосудистых заболеваний 62 умирают из-за ИБС и ее осложнений [7]. Большинство больных с ИБС имеют сочетанную АГ [8, 9]. Так, по данным российского исследования ПРЕМЬЕР (14 городов РФ, 14 075 больных), встречаемость сочетания АГ и ИБС среди амбулаторных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями достигает 67% [8], другими словами, 2/3 больных имеют сочетание АГ и ИБС. По данным регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), повышенное артериальное давление (АД) у больных ИБС встречается даже чаще, чем нарушения липидного обмена (!), – в 80,3% [9]. Какой из этого следует вывод? Современная концепция снижения сердечно-сосудистой смертности должна быть нацелена на исследование главных патогенетических механизмов развития АГ и ИБС и комплексное воздействие на наиболее важные из них.

Эта позиция нашла отражение и в современных рекомендациях по лечению как АГ, так и ИБС. Так, в российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (4-й пере-

смотр, 2010 г.) в разделе 7.5. «АГ и ИБС» сказано, что контроль АД у больных ИБС имеет важное значение, поскольку риск развития коронарных событий в значительной мере зависит от величины АД [10]. Бета-блокаторы, ингибиторы ИАПФ или АРА у больных с перенесенным ИМ снижают риск развития повторного ИМ и смерти. Благоприятный эффект может быть связан как со специфическими свойствами этих препаратов, так и вследствие контроля за АД. У больных с хронической ИБС антигипертензивное лечение с помощью разных классов препаратов оказывает благоприятное влияние на течение заболевания [10].

В новых европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.) в разделе 6.11.1. «Ишемическая болезнь сердца» подчеркивается, что в развитие ИБС вносят свой вклад несколько факторов риска, но уровень АД в широком и непрерывном диапазоне его значений – один из наиболее важных, причем кривая его ассоциации с ИБС становится более крутой, начиная с систолического АД (САД) около 140 мм рт. ст. [2]. Исходя из этого, у больных с ИБС антигипертензивную терапию следует начинать при уровне АД > 140 мм рт. ст. [2]. Рекомендуемый целевой уровень АД для больных АГ и ИБС – менее 140/90 мм рт. ст. [2, 10]. Что же касается выбора антигипертензивного препарата при АГ и ИБС, то все цитируемые рекомендации упоминают о 3 классах антигипертензивных препаратов в данной клинической ситуации – β-блокаторах, ИАПФ и антагонистах кальция (АК) [2, 10]. Бета-блокаторы показаны при перенесенном ИМ, особенно недавнем, стенокардии [2, 10]. Безусловно, при выборе β-блокатора внутри класса предпочтение отдают пролонгированным (действует 24 ч при однократном

Таблица 2. Медикаментозное лечение пациентов со стабильной ИБС [12]

Показание	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Общие положения		
Оптимальное медикаментозное лечение означает прием по крайней мере одного антиангинального/антиишемического препарата плюс препарата для профилактики осложнений	I	C
Рекомендуется ознакомить пациентов с характером заболевания, факторами риска и стратегией лечения	I	C
Следует обсудить с пациентом состояние вскоре после начала терапии	I	C
Антиангинальное/антиишемическое лечение		
Рекомендуются короткодействующие нитраты	I	B
Показаны препараты первой линии лечения: БАБ и/или БКК, урежающие пульс для контроля ЧСС и симптомов	I	A
Рекомендуются препараты второй линии лечения: дополнительно долгодействующие нитраты или ивабрадин, или никорандил, или ранолозин с учетом ЧСС, АД и переносимости	IIa	B
В качестве второй линии лечения может быть рассмотрен триметазидин	IIb	B
При сопутствующих заболеваниях/толерантности показано применение препаратов второй линии в качестве препаратов первой линии лечения у отдельных пациентов (например, дигидропиридины при низкой ЧСС)	I	C
У асимптомных пациентов с большими зонами ишемии миокарда (более 10%) могут быть рассмотрены БАБ	IIa	C
У пациентов с вазоспастической стенокардией должны быть рассмотрены БКК и нитраты, а БАБ исключены	IIa	B
Предупреждение осложнений		
Низкие дозы АСК ежедневно рекомендуются всем пациентам со стабильной ИБС	I	A
Клопидогрел показан в качестве альтернативы в случае непереносимости АСК	I	B
Статины рекомендуются всем больным со стабильной ИБС	I	A
Рекомендуется использование ингибиторов АПФ (или блокаторов рецепторов ангиотензина) при наличии других обстоятельств (например, сердечной недостаточности, гипертензии или сахарного диабета)	I	A

приеме), липофильным, без внутренней симпатомиметической активности, имеющим большую доказательную базу по эффективности и переносимости. Таким препаратом, безусловно, является метопролола сулцинат, он отвечает всем вышеперечисленным требованиям.

Наличие стенокардии является показанием для назначения β-блокаторов согласно современным рекомендациям по лечению стабильной ИБС [11, 12]. Согласно европейским рекомендациям β-адреноблокаторы, наряду с АК, рекомендуются в качестве первой линии лечения для контроля симптомов и ЧСС (табл. 2) [12]. Уровень доказанности данного положения – самый высокий (IA). Если симптомы не контролируются, рекомендуется переход на другой вариант (АК или β-блокаторы) либо сочетание β-адреноблокаторов с дигидропиридиновыми АК. Комбинация урежающих пульс АК с β-адреноблокаторами не рекомендуется. Другие антиангинальные препараты могут быть использованы в качестве второй линии терапии, когда симптомы контролируются неудовлетворительно [12]. Доказано, что БАБ эффективны в борьбе со стенокардией при физической нагрузке, они повышают мощность нагрузки и снижают как симптоматическую, так и бессимптомную ишемию миокарда.

Эффективность длительного приема β-блокаторов после перенесенного ИМ показана в большом количестве исследований [13]. Однако эти исследования, как правило, были проведены до внедрения современных методов реперфузии и лекарственной терапии. Тем не менее при отсутствии противопоказаний β-блокаторы считаются показанными всем пациентам, перенесшим ИМ. Наиболее эффективны они у больных со сниженной ФВ левого желудочка [13].

Выбирая β-блокатор, предпочтение отдается все-таки пролонгированным, в частности метопрололу сул-

цинату. Однако не все больные ИБС (со стенокардией и/или перенесшие ИМ) имеют АГ. Поэтому у части пациентов с ИБС и нормальным АД возможно назначение метопролола тартрата 2 раза в день (утро, вечер). Разделение суточной дозы на 2 приема позволит избежать ненужного снижения АД. В этой связи хотелось бы напомнить, что существует нижняя граница безопасного снижения АД – 110–115/70–75 мм рт. ст. [2, 10]. Результаты ряда корреляционных анализов заставили подозревать существование J-образной связи между достигнутым АД и сердечно-сосудистыми конечными точками, и именно в эти анализы входил большой процент больных ИБС [14–17]. При снижении АД ниже указанного уровня происходит достоверное увеличение риска инфаркта миокарда.

Назначение β-блокаторов – ключевое звено в лечении и острого коронарного синдрома (ОКС) [18]. Начало терапии β-адреноблокаторами и ее продолжение показано всем пациентам с ИМ, острым коронарным синдромом или дисфункцией левого желудочка при отсутствии противопоказаний (уровень доказанности IA) [18]. У метопролола есть показание для лечения ИМ, в отличие, к примеру, от карведилола и бисопролола [1]. Начинают лечение, безусловно, с короткодействующего метопролола тартрата – 50 мг метопролола тартрата каждые 6 ч в течение 2 сут., далее можно переходить на метопролола сулцинат в дозе до 200 мг/сут.

Таким образом, β-блокаторы остаются ключевым классом лекарственных средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Наибольший спектр показаний среди β-блокаторов имеет метопролол. При АГ, ХСН, ИБС в сочетании с АГ и/или ХСН препаратом выбора является метопролола сулцинат. При ОКС, ИБС без АГ и ХСН назначают метопролола тартрат.



ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса, издание 4. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008, С. 392–395.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 2013, 31: 1281–1357.
3. Krönig B. Influence of galenics on 24-hour blood pressure control. Comparison of a new formulation of metoprolol versus bisoprolol in essential hypertension. *Herz Kreislauf* 1990; 22: 224–229.
4. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart J*, 2012, 33: 1787–1847.
5. 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, 353: 2001–7.
6. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, Fagerberg B, Goldstein S, Kjekshus J, Wedel H; MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol*, 2002 Aug 7, 40(3): 491–8.
7. Shkolnikov V, McKee M, Leon DA. Changes in life expectancy in Russia in the mid-1990s. *Lancet*, 2001, 357: 917–21.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2006, 2: 73–77.
9. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM et al.; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*, 2006, 295: 180–189.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*, 2010, 3: 5–26.
11. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*, 2012, 126: 354–371.
12. Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur. Heart J*, doi: 10.1093/eurheartj/ent296.
13. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Современные подходы к вторичной профилактике острого инфаркта миокарда. *Креативная кардиология*, 2014, 2: 71–80.
14. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*, 2006, 144:884–893.
15. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*, 2009, 27: 1360–1369.
16. Bangalore S, Messerli FH, Wun C, Zuckerman AL, De Micco D, Kostis JB, La Rosa JC, Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53: 217.
17. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR ator Vastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation*, 2010, 122: 2142–2151.
18. O'Gara PT et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2013 Jan 29, 61(4): 78–140.