

Н.В. РОМАНОВА, И.В. ЖИРОВ, д.м.н.

Научно-исследовательский институт кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса, Москва

МЕСТО МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА

В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С начала 1960-х гг. бета-адреноблокаторы занимают одно из ведущих мест в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) доказано положительное влияние бета-адреноблокаторов в отношении заболеваемости и смертности [1]. Роль бета-адреноблокаторов в современной кардиологии переоценить сложно. По результатам метаанализа 18 РКИ лечение бета-адреноблокаторами пациентов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний ассоциировалось со снижением риска инсульта на 29%, ишемической болезни сердца (ИБС) на 7% и хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 29% [2]. В комбинации с иАПФ, антиагрегантами и статинами бета-адреноблокаторы позволили снизить смертность при остром коронарном синдроме на 90% [3].

Ключевые слова:

сердечно-сосудистые заболевания

бета-адреноблокаторы

Метопролола тартрат

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время бета-адреноблокаторы применяют для лечения целого ряда заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония (АГ) и хроническая сердечная недостаточность. Кроме того, бета-адреноблокаторы широко используют для профилактики и лечения аритмий. Согласно рекомендациям АНА/ESC наивысший уровень доказательности (IA) имеет назначение бета-адреноблокаторов у больных, перенесших инфаркт миокарда, с целью снижения риска внезапной смерти, повторного инфаркта миокарда и улучшения выживаемости. Также наивысший уровень доказательности присвоен бета-адреноблокаторам в лечении систолической ХСН. Среди данной группы препаратов положительное влияние на прогноз больных ХСН доказано только для метопролола, карведилола, бисопролола и небивола [4–7]. В лечении острого коронарного синдрома также нельзя обойтись без бета-адреноблокаторов. Данная группа препаратов в остром периоде инфаркта миокарда используется для профилактики и лечения аритмий, снижения риска внезапной смерти, уменьшения болевого синдрома и ограничения зоны инфаркта. Однако не все препараты из группы бета-адреноблокаторов положительно влияют на прогноз. Так, бета-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (ВСА) в меньшей степени влияют на ЧСС и способствуют увеличению периферического сосудистого сопротивления, что в значительной степени ослабляет их положительные эффекты [8]. Бета-адреноблокаторы с ВСА не оказывают положительного влияния на прогноз

пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и не улучшают выживаемость больных ХСН [9, 10]. Результаты нескольких исследований показывают, что применение бета-адреноблокаторов может повысить риск развития сахарного диабета и вызвать нарушения липидного обмена [11]. Так как отрицательные метаболические эффекты при приеме бета-адреноблокаторов осуществляются посредством блокады бета2-адренорецепторов [12], применение кардиоселективных бета-адреноблокаторов позволяет минимизировать влияние на углеводный и липидный обмен. Принимая во внимание вышесказанное, при выборе препарата предпочтение должно отдаваться кардиоселективным бета-адреноблокаторам, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью. Именно эти препараты, сохраняя все положительные свойства бета-адреноблокаторов, существенно реже дают побочные эффекты со стороны сосудов, бронхов, почек и поджелудочной железы, а также имеют меньший спектр противопоказаний [1]. В нашей стране широкое распространение получил липофильный кардиоселективный бета-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности Метопролола тартрат [13]. В настоящем обзоре суммированы данные по использованию Метопролола тартрата («ЭГИС», Венгрия) в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОПРОЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Позиция бета-адреноблокаторов в лечении АГ до настоящего времени дискутируется в международных рекомендациях, однако Европейским обществом кардиологов они отнесены к препаратам первого ряда [14]. Эффективность Метопролола тартрата в лечении АГ достаточно хорошо изучена. В исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives Study) сравнивалось влияние Метопролола тартрата и

тиазидных диуретиков на риск сердечно-сосудистых событий у 3 234 пациентов с АГ. В исследование были включены мужчины в возрасте 40–64 лет, средний срок наблюдения составил 5 лет. Среди пациентов, которые получали метопролол, наблюдалось снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть) на 24% (95% ДИ 0,58–0,98). Важно отметить, что пациенты, у которых в исследовании наблюдались сердечно-сосудистые события ($n = 255$), по исходным характеристикам не отличались от общей популяции больных в исследовании. Отсутствие достоверных различий между группами в уровне достигнутого артериального давления говорит о том, что польза от приема метопролола не только заключается в снижении артериального давления, но и, вероятно, обусловлена другими его эффектами [15].

Эффективность метопролола в лечении АГ продемонстрирована в отечественных работах. В.И. Подзолков и соавт. [16] оценивали эффективность Метопролола тартрата в дозе 100 мг/сут с помощью суточного мониторирования артериального давления у больных АГ. Через 12 нед. среднесуточное систолическое и диастолическое артериальное давление снизилось на 16,6 и 13,1% соответственно. Монотерапия оказалась эффективной у 75% больных.

Среди пациентов, которые получали метопролол, наблюдалось снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть) на 24% (95% ДИ 0,58–0,98)

М.Р. Тинчурина и А.С. Галявич [17] изучали эффективность Метопролола тартрата у больных АГ в сочетании с сахарным диабетом (СД). По результатам 12-месячной терапии метопрололом у 26 больных с изолированной АГ и 25 больных с АГ и СД 2-го типа достигнуто достоверное снижение артериального давления. Было отмечено, что в группе больных СД 2-го типа препарат оказывал более выраженное антигипертензивное действие, целевого уровня артериального давления достигли 19,2 и 41,7% больных соответственно. Кроме того, терапия метопрололом не вызывала нежелательных эффектов со стороны липидного и углеводного обмена.

Среди отечественных исследований можно выделить работу, которую выполнили Ю.В. Лукина и соавт. [18]. В перекрестном рандомизированном исследовании, включавшем 30 больных мягкой и умеренной АГ, сравнивалась клиническая эффективность двух форм метопролола пролонгированного действия – тартрата (Метопролола тартрат ретард, «ЭГИС») и сукцината (Беталок ЗОК, «Астра Зенека»). Согласно дизайну исследования каждый из пациентов поочередно проходил 6-недельное лечение Метопролола тартратом ретард и Беталоком ЗОК в дозе 50–100 мг/сут. При монотерапии ретардной формой Метопролола тартрата и Метопролола сукцината в течение 6 нед. целевого уровня артериального дав-

ления удалось достичь у 56 и 48% больных соответственно. Различия в эффективности гипотензивного действия двух препаратов оказались недостоверными ($p > 0,05$). Побочные эффекты наблюдались чаще при лечении Метопролола сукцинатом ($p = 0,003$), однако не носили серьезный характер. Таким образом, было показано, что ретардная форма Метопролола тартрата не отличается по эффективности и безопасности от оригинального препарата Метопролола сукцинат пролонгированного действия.

По результатам исследования Ю.Н. Серенко с соавт. [19] применение Метопролола тартрата ретард в дозе 100–300 мг (монотерапия или в комбинации с гидрохлортиазидом) способствовало достижению целевого уровня АД по данным офисного измерения у 93,6% пациентов, а по данным суточного мониторирования АД – у 84,9% больных.

Таким образом, метопролол может использоваться в лечении АГ как в качестве монотерапии, так и в составе комбинаций антигипертензивных препаратов.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОПРОЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В лечении больных со стабильной стенокардией и инфарктом миокарда бета-адреноблокаторы являются сегодня препаратами первого ряда, что обусловлено их высокой антиангинальной активностью, доказанной пользой в отношении профилактики осложнений ИБС: повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти. Эффективность Метопролола тартрата в лечении ИБС безоговорочно доказана множеством крупных рандомизированных исследований. В клинических исследованиях APSIS и IMAGE показана высокая антиангинальная эффективность метопролола в лечении стабильной стенокардии [20, 21].

В исследовании GMT (Goteborg Metoprolol Trial) назначение метопролола в первые часы острого ИМ уменьшало зону повреждения и снижало частоту желудочковых аритмий. В исследование вошли 1 395 пациентов с острым ИМ в возрасте 47–75 лет, срок наблюдения составил 3 мес. В результате исследования метопролол снизил уровень летальности среди больных высокого риска после ИМ на 50%. Особенно эффективным метопролол был у пациентов с сердечной недостаточностью [22].

Долгосрочный прогноз пациентов, перенесших ИМ, оценивался в исследовании SMT (Stockholm Metoprolol Study). Через 11–18 дней после перенесенного ИМ 154 пациента были рандомизированы в основную группу, 147 – в контрольную. В основной группе пациенты получали метопролол по 50 мг 3 раза в день в первые 3 дня лечения, далее по 100 мг/сут в течение 3 лет. В группе метопролола общая смертность за 3 года была меньше на 34%, от ИБС – на 23%. Количество нефатальных повторных ИМ среди пациентов, получавших метопролол, было меньше на 44%, случаев внезапной смерти – на 59%, у больных значительно реже наблюдались желудочковые нарушения ритма [23].

Эффективность метопролола не зависит от соли, входящей в его состав. J. Herlitz et al. [24] сопоставили результаты применения Метопролола тартрата и сукцината у 2 186 больных ИМ. Применение данных препаратов привело к достоверному снижению 5-летней смертности на 34% ($p = 0,003$ и $p < 0,0001$ соответственно) по сравнению с таковой у пациентов, не получавших бета-адреноблокаторы. В международных рекомендациях метопролол обозначен как средство выбора с целью вторичной профилактики, которое назначается внутрь с первых суток ИМ тем пациентам, у которых нет признаков сердечной недостаточности и высокого риска развития кардиогенного шока (класс 1B).

В отечественной работе Э.В. Кулешова и соавт. [25] оценивали антиангинальное и антиишемическое действие Метопролола тартрата у больных стенокардией напряжения II–III функционального класса. Пациентам проводили пробу с нагрузкой на велоэргометре до и после 2-недельной терапии Метопролола тартратом в дозе 50–100 мг/сут. В результате лечения число приступов стенокардии снизилось более чем вдвое. Подтверждением антиишемической эффективности препарата служило достоверное увеличение выполненной нагрузки и времени до появления депрессии сегмента ST. Таким образом, была показана высокая антиангинальная и антиишемическая активность Метопролола тартрата.

В международных рекомендациях метопролол обозначен как средство выбора с целью вторичной профилактики, которое назначается внутрь с первых суток ИМ тем пациентам, у которых нет признаков сердечной недостаточности и высокого риска развития кардиогенного шока (класс 1B)

Серьезную проблему представляет лечение ИБС у больных с бронхообструктивным синдромом, где применение бета-адреноблокаторов может увеличить степень обструкции. В работе О.А. Цветковой и соавт. [26] показана эффективность и безопасность Метопролола тартрата у больных ИБС, сочетавшейся с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в период ремиссии. Доза препарата составляла от 25 до 100 мг, длительность лечения – 8 нед. Терапия Метопролола тартратом привела к снижению частоты приступов стенокардии, уменьшению степени депрессии сегмента ST и числа наджелудочковых и желудочковой экстрасистол. Ухудшения показателей бронхиальной проходимости выявлено не было. Только у 5 из 36 больных было отмечено небольшое снижение $ОФВ_1$ ($<10\%$), которое не сопровождалось какими-либо клиническими проявлениями.

Резюмируя вышесказанное, использование метопролола в лечении пациентов с ИБС позволяет улучшить качество жизни больных, уменьшая частоту приступов стенокардии и увеличивая толерантность к физическим нагрузкам. Длительный прием препарата снижает риск развития инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти и в конечном итоге улучшает выживаемость пациентов.

МЕТОПРОЛОЛ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Первой работой по изучению применения бета-адреноблокаторов у пациентов с ХСН стало исследование MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial Study Group). В нем 383 пациента с фракцией выброса не более 20% (III–IV ФК) получали Метопролола тартрат в дозе 100–150 мг ($n = 194$) или плацебо ($n = 189$). Через 18 мес. лечения метопрололом была отмечена выраженная тенденция к снижению уровня летальности на 34% ($p = 0,058$), выявлено достоверное снижение числа госпитализаций и улучшение качества жизни по сравнению с плацебо ($p = 0,04$) [27]. Позднее эффективность Метопролола сукцината при сердечной недостаточности была подтверждена в исследовании MERIT-HF [28], в которое вошел 3 991 больной со стабильной ХСН и фракцией выброса левого желудочка менее 40%. В исследовании было выявлено достоверное снижение общей смертности на 34% ($p = 0,00009$), частоты внезапной смерти – на 41% ($p = 0,0002$) и смерти вследствие прогрессирования ХСН – на 49% ($p = 0,0023$). Кроме того, метопролол вызывал снижение числа госпитализаций, связанных с декомпенсацией сердечной недостаточности ($p < 0,001$), и их длительности ($p < 0,001$). Вопрос о том, одинакова ли клиническая эффективность метопролола тартрата и сукцината при лечении ХСН, возник после того, как были опубликованы результаты исследования COMET [29], в котором эффективность Метопролола тартрата на течение и исход у больных ХСН с фракцией выброса менее 35% сравнивалась с карведилолом. По результатам исследования летальность оказалась ниже в группе карведилола (34 против 40%, $p = 0,0017$). Однако клиническое значение этого исследования неоднозначно. Используемые дозы Метопролола тартрата (в среднем 85 мг) и режим приема не обеспечивали одинаковое с карведилолом урежение частоты сердечных сокращений, т. е. запланированную одинаковую степень блокады бета-адренорецепторов. Следовательно, можно полагать, что исследование COMET продемонстрировало преимущество карведилола, по-видимому в оптимальной дозировке, над Метопролола тартратом в неоптимальной дозе [30]. Несмотря на это, после анализа результатов исследований MERIT-HF и COMET экспертами Европейского общества кардиологов в согласительном документе по бета-адреноблокаторам и всех последующих рекомендациях для лечения ХСН был рекомендован только Метопролола сукцинат замедленного высвобождения [31–33].

До настоящего времени вопрос о роли соли в составе препарата остается предметом дискуссий. Независимо от соли, входящей в состав препарата, перед всасыванием она растворяется, и активным веществом является исключительно сам метопролол, а соль определяет лишь его фармакокинетические параметры [34]. При сравнении плазменной концентрации и бета-блокирующего эффекта после однократного приема Метопролола сукцината в дозе 100 или 200 мг и Метопролола тартрата немедлен-

ного высвобождения в дозе 50 мг 2 раза в сутки последний обеспечивал максимальный уровень активного вещества в плазме и гемодинамический и клинический эффект, подобный тому, который наблюдался при приеме 200 мг Метопролола сукцината [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность Метопролола тартрата по влиянию на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний показана в ряде крупных плацебо-контролируемых исследований и не вызывает сомнений. Среди препаратов метопролола хорошо себя зарекомендовал Метопролола тартрат

(«ЭГИС», Венгрия). Данный препарат обладает хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности при длительном приеме. В целом ряде работ продемонстрирована высокая эффективность Метопролола тартрата при лечении АГ как в качестве монотерапии, так и в составе комбинаций антигипертензивных препаратов. Метопролола тартрат обладает выраженным антиангинальным и антиишемическим эффектом, что позволяет его широко применять в лечении больных ИБС, особенно после перенесенного инфаркта миокарда, где главной целью назначения метопролола является профилактика повторных сердечно-сосудистых событий, внезапной смерти и улучшение выживаемости пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Терещенко С.Н., Косицина И.В., Джаиани Н.А. Все ли мы знаем об особенностях метопролола в лечении ишемической болезни сердца? *Кардиология*, 2005, 45(4): 98-101.
2. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 1997, 277: 739-745.
3. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2004, 109: 745-749.
4. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999, 353: 2001-2007.
5. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*, 1996, 334: 1349-1355.
6. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*, 2005, 112: 2426-2435.
7. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*, 2005, 26 (3): 215-225.
8. Prichard BN. Pharmacologic aspects of intrinsic sympathomimetic activity in beta-blocking drugs. *Am J Cardiol*, 1987, 59: 13F-17F.
9. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: Systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, 1999, 318: 1730-1735.
10. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1659-1667.
11. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: Do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens*, 1998, 11: 1258-1265.
12. Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol*, 2007, 120: 10-27.
13. Benfield P, Clissold SP, Brogden RN. Metoprolol: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorders. *Drugs*, 1986, 31(5): 376-429.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2013, 34: 2159-2219.
15. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension: morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension*, 1991, 17: 579-88.
16. Подзолков В.И., Исайкина О.Ю., Самойленко В.В., Маколкин В.И. Клиническая эффективность бета-адреноблокатора метопролола у больных гипертонической болезнью. *Росс. кардиол. журнал*, 2000, 4: 41-44.
17. Тинчурина М.Р., Галыкин А.С. Опыт применения бета-адреноблокатора метопролола у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом. *Кардиоваск. терапия и профилактика*, 2004, 3(1): 24-30.
18. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – метопролола тартрата ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2005, 1(3): 35-40.
19. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В. с соавт. Антигипертензивная эффективность метопролола-ретарда (метопролола тартрат ретард) у больных мягкой и умеренной гипертензией (результаты многоцентрового исследования «ProLongER»). *Украинский кардиологический журнал*, 2005, 2: 35-41.
20. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(2): 311-6.
21. Rehnqvist N, Hjemdahl 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, 40(12 Suppl 1): 301.
22. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, et al. The Goteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acutemyocardial infarction. *Circulation*, 1983, 67(6 Pt 2): 126-32.
23. 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, 5(6): 1428-37.
24. Herlitz J, Delborg M 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 Ther.*, 1999, 13: 127-135.
25. Кулешова Э.В., Лоховичина Н.Л., Цай Н.В. Антиангинальная и антиишемическая активность Метопролола тартрата у больных стенокардией напряжения. *Клин. фармакол. терапия*, 2001, 1: 85-87.
26. Цветкова О.А. Безопасность лечения селективным бета-блокатором метопрололом больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиоваск. терапия и профилактика*, 2003, 2(6): 58-61.
27. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*, 1993, 342(8885): 1441-6.
28. Hjalmarson A, Fagerberg B. MERIT-HF mortality and morbidity data. *Basic Res Cardiol.*, 2000, 95 Suppl 1: 198-103.
29. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG 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, 362(9377): 7-13.
30. McBride BF, White CM. Critical differences among beta-adrenoreceptor antagonists in myocardial failure: debating the MERIT of COMET. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(1): 6-24.
31. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*, 2004, 25(15): 1341-62.
32. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 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 Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(15): e1-e90.
33. 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, (19): 14-9.
34. Kukin ML, Mannino MM, Freudenberger RS et al. Hemodynamic comparison of twice daily metoprolol tartrate with once daily metoprolol succinate in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(1): 45-50.