

МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТ

ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Трудно представить себе область кардиологии, где не нашли бы применения бета-адреноблокаторы. В арсенале докторов сейчас имеется огромное множество препаратов, отличающихся друг от друга фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами. Бета-адреноблокаторы, являясь антагонистами катехоламинов, ингибируют их хронотропный, инотропный и вазоконстрикторный эффект, на чем и основано их применение в клинической практике.

Ключевые слова:

кардиология
бета-адреноблокаторы
метопролола тартрат
применение

Основные эффекты бета-адреноблокаторов – это антиишемическое действие (как результат уменьшения потребности миокарда в кислороде на фоне снижения частоты сердечных сокращений, снижения сократимости миокарда и артериального давления, с одной стороны, и улучшения кровоснабжения миокарда на фоне удлинения диастолы и снижения конечного диастолического давления ЛЖ – с другой), антигипертензивное действие, обеспечиваемое снижением сердечного выброса (отрицательное хроно- и инотропное действие), влиянием на РААС-систему за счет блокады β_1 -адренорецепторов юктагломерулярного аппарата почек, что приводит к снижению секреции ренина, образованию ангиотензина II и альдостерона; блокадой пресинаптических β -адренорецепторов, угнетением выделения норадреналина из симпатических нервных окончаний; снижением вазомоторной активности центральной нервной системы и перестройки барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса, а также антиаритмическое действие, проявляющееся в снижении частоты сердечных сокращений, уменьшении спонтанной активации эктопических водителей ритма, замедлении проведения в АВ-узле [1]. Эффективность применения бета-блокаторов при застойной сердечной недостаточности связывают как с их воздействием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, так и с изменением регуляции β -рецепторов, нормализацией Gi-белка в кардиомиоцитах [2].

На основании накопленных данных об эффективности и безопасности бета-блокаторы одобрены FDA для лечения артериальной гипертензии, различных форм ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, некоторых суправентрикулярных аритмий [3].

Одним из наиболее популярных и достаточно подробно исследованных препаратов является метопролол.

Метопролол – представитель группы липофильных бета-адреноблокаторов, селективный блокатор β_1 -адрено-

рецепторов, без внутренней симпатомиметической активности [4]. В лекарственных препаратах метопролол находится в виде солей, обеспечивающих растворимость в воде. Наибольшей растворимостью обладает метопролола тартрат (примерно 700 мг в мл воды при 37 °С). Препарат почти полностью всасывается из желудка, максимальная концентрация в плазме достигается через 1–2 ч после приема, время полувыведения в среднем составляет 3,5 ч. Биодоступность составляет 50–70%, стабильная концентрация в крови достигается при приеме 2 раза в сутки [5].

Хочется отметить, что именно метопролола тартрат применялся в большей части крупных клинических рандомизированных исследований, результаты которых стали основой для клинических рекомендаций, открыли новые горизонты в лечении тяжелых кардиологических больных.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Особенности фармакодинамики метопролола тартрата позволяют успешно применять его как в качестве препарата скорой помощи, так и для постоянной терапии при артериальной гипертензии.

Использование препарата Эгилок для купирования неосложненного гипертонического криза в дозе 50–100 мг приводило к снижению артериального давления от исходного в среднем на 35% – систолического и 15% – диастолического с наступлением максимального эффекта через 20–30 минут после сублингвального или перорального приема [6].

Исследование применения метопролола в качестве монотерапии для лечения артериальной гипертензии I–II степени показало, что двукратный прием метопролола в сутки обеспечивает эффективное снижение артериального давления, уменьшение вариабельности артериального давления, при этом не оказывая отрицательного действия на липидный и углеводный состав крови в течение 12 нед. приема. Также не обнаружено побочных эффектов, повлекших необходимость отмены препарата [7].

Прогностическое влияние применения метопролола при лечении артериальной гипертензии было продемонстрировано в большом исследовании Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives (MAPHY), в котором участвовали 3 234 пациента мужского пола 40–64 лет с диастолической артериальной гипертензией

(диастолическое АД выше 100 мм рт. ст.). Целью проекта было оценить влияние терапии метопрололом на частоту развития сердечно-сосудистых событий (внезапная смерть и инфаркт миокарда). Группа сравнения (1 635 больных) получала терапию тиазидным диуретиком. Результаты исследования показали безоговорочное преимущество метопролола в предотвращении коронарной смерти, фатального и нефатального инфаркта миокарда. Интересно, что 225 больных, у которых за время наблюдения были отмечены сердечно-сосудистые события (111 в группе метопролола и 144 в группе диуретика, ОР = 0,76), ни по исходным характеристикам, ни по достигнутому антигипертензивному эффекту не отличались от больных с благоприятным прогнозом. Данный факт дал основания для утверждения о наличии у метопролола дополнительного протективного действия, помимо антигипертензивного [8].

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Бета-адреноблокаторы, в т. ч. метопролол, безусловно, рекомендованы для лечения стабильной стенокардии. На фоне лечения бета-блокаторами увеличивается толерантность к физической нагрузке, снижается число приступов стенокардии и эпизодов безболевой ишемии миокарда. Кроме того, доказана эффективность этой группы препаратов для профилактики инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности [9–11].

В исследовании HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial) применение метопролола тартрата у больных с нестабильной стенокардией сопровождалось достоверным снижением рецидивов ангинозных приступов и развития инфаркта миокарда [12].

Целый ряд исследований посвящен применению метопролола в остром и подостром периоде инфаркта миокарда.

Опубликованные в 1985 г. результаты крупного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования MIAMI (Metoprolol in acute myocardial infarction), в котором участвовали 5 778 больных с подозрением на острый инфаркт миокарда, продемонстрировали положительное влияние начатой в максимально ранние сроки от поступления терапии метопрололом (200 мг/сут после дробного внутривенного введения) на ранний прогноз больных с инфарктом миокарда. Оценивали смертность, частоту развития осложнений (фибрилляции желудочков, суправентрикулярных аритмий) в течение 15 дней. Инфаркт миокарда был подтвержден у 4 127 включенных в исследование больных. Достоверной разницы в показателях смертности в группах лечения и плацебо обнаружено не было. Однако среди больных с высоким риском неблагоприятного исхода (примерно 30% включенных больных) отмечено снижение смертности на 29%. Наиболее значительным эффект был в группах больных с подтвержденным ИМ, которым лечение начато в течение первых 7 ч от поступления. Частота фибрилляции желудочков была несколько ниже, хотя и недостоверно, в группе метопролола. Суправентрикулярные аритмии,

необходимость применения сердечных гликозидов, антиаритмических, наркотических средств были достоверно ниже в группе лечения [13].

Пациенты 40–74 лет, поступившие в стационар с подозрением на острый инфаркт миокарда в течение 48 ч от начала симптомов, были включены в исследование Göteborg Metoprolol Trial. В ближайшее время после поступления больные были рандомизированы на группы метопролола и плацебо. После дробного введения 15 мг метопролола внутривенно переходили на пероральный прием метопролола тартрата в дозе 200 мг/сут. Через 3 мес. рандомизированного лечения большинство пациентов принимали метопролол в открытом режиме. Оценивалась смертность в течение первых 3 мес. и года. Из 1 395 пациентов, участвовавших в исследовании, 262 (19%) имели признаки сердечной недостаточности до рандомизации. Смертность в группе лечения метопрололом оказалась значимо ниже как в течение первых 3 мес. наблюдения (10 против 19%, $p = 0,036$), так и в течение года (14 против 27%, $p = 0,0099$) [14].

Результаты исследования Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study не выявили убедительных преимуществ раннего назначения внутривенного метопролола перед отсроченным началом лечения пероральным препаратом в контексте отдаленного прогноза и сохранности систолической функции левого желудочка. Из 1 434 больных ИМ, получивших тромболитическую терапию, половине начата терапия метопрололом в первые сутки с внутривенного введения, а остальные получили метопролол только на 6-е сутки в дозе 50 мг дважды в сутки с увеличением в дальнейшем суточной дозы до 200 мг. В группе т. н. раннего начала терапии достоверно реже регистрировались эпизоды ишемии и рецидивы ИМ в течение первой недели [15].

Особенности фармакодинамики метопролола тартрата позволяют успешно применять его как в качестве препарата скорой помощи, так и для постоянной терапии при артериальной гипертензии

RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) – исследование с применением каптоприла или метопролола или их комбинации в первые сутки острого инфаркта миокарда – имело целью оценить влияние вышеперечисленных режимов лечения на прогноз в течение 6 мес. Лечение метопрололом ассоциировалось со снижением числа процедур чрескожной реваскуляризации, меньшим числом побочных эффектов [16].

Благоприятное влияние метопролола на прогноз (смертность и развитие повторного инфаркта миокарда) в течение 3 лет зарегистрировано в исследовании SMT (Stockholm Metoprolol Trial). В этом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании были сформированы две группы: плацебо (147 человек) и метопролол 100 мг 2 раза в сутки (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 инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, а также цереброваскулярных событий и АКШ в группе лечения. Наиболее выраженный эффект наблюдался у больных с распространенным инфарктом миокарда [17].

Метопролола тартрат прочно занимает достойное место в лечении основных заболеваний сердечно-сосудистой системы благодаря благоприятному профилю «эффективность/безопасность», а также мощной доказательной базе благоприятного влияния препарата на прогноз кардиологических больных

Есть данные, свидетельствующие о том, что применение метопролола в первые сутки у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергающихся первичной ангиопластике коронарных артерий, ассоциировано с меньшей зоной инфаркта, большей фракцией выброса ЛЖ, определенными с помощью МРТ на 5–7-й день ИМ [18].

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Первое крупное исследование по применению бета-адреноблокаторов у больных с систолической сердечной недостаточностью, радикально изменившее отношение к применению бета-блокаторов при сердечной недостаточности, было проведено именно с метопрололом. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial Study Group (MDC) включало 383 больных с хронической сердечной недостаточностью вследствие дилатационной кардиопатии с фракцией выброса левого желудочка менее 40%. Абсолютное большинство пациентов имели функциональный класс сердечной недостаточности III–IV. В течение 2–7 дней метопролол назначался в тестовой дозе 5 мг 2 раза в день. 96% больных, удовлетворительно перенесших этот этап, были затем рандомизированы на группы метопролола и плацебо. В группе лечения доза препарата постепенно повышалась до 100–150 мг/сут. Первичными конечными точками в этом исследовании считали выраженное ухудшение клинического статуса (необходимость трансплантации сердца) и смерть. Через 12 мес. частота первичных конечных точек оказалась на 34% ниже в группе метопролола, чем в группе плацебо (у 2 и 19 больных соответственно отмечено ухудшение состояния, 23 и 19 пациентов соответственно погибли). В группе лечения изменение фракции выброса левого желудочка через год наблюдения по сравнению с исходной оказалось достоверно более выраженным, так же как и степень снижения давления заклинивания (5 против 2 мм в группе плацебо). Пациенты, получавшие метопролол, отличались достоверно более высокой толерантностью к физической нагрузке в конце периода наблюдения [19].

Предположение о благоприятном влиянии метопролола на прогноз больных с сердечной недостаточностью вследствие ишемической болезни сердца нашло подтверждение в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании. Лечение метопрололом в максимально переносимой дозе (в среднем 87 мг/сут.) больных с ишемической кардиомиопатией, систолической дисфункцией (ФВЛЖ \leq 40%) в течение полугода было ассоциировано со значимым уменьшением частоты госпитализаций, повышением толерантности к физической нагрузке, уменьшением функционального класса сердечной недостаточности, увеличением фракции выброса ЛЖ [20].

Положительное влияние терапии метопролола тартратом на систолическую и диастолическую функции левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью подтверждено и в работе шведских ученых. Примечательно, что в исследование были включены больные с легкой и умеренной сердечной недостаточностью (II–III NYHA), фракцией выброса ЛЖ не более 40%, с кардиомиопатией как ишемического (93 человека), так и неишемического (72 человека) генеза, не принимавшие постоянно бета-адреноблокаторы. Все больные были рандомизированы к приему плацебо или метопролола тартрата с целевой дозой 50 мг трижды в сутки; доза препарата наращивалась в течение 6 нед. до максимально переносимой. Период лечения длился 6 мес. Фракция выброса и объемы сердца измерены с помощью равновесной радионуклидной ангиографии в покое и на фоне физической нагрузки (велозергометрия). Средний возраст больных около 56 лет. В среднем фракция выброса – 29%. Через 6 мес. у больных, получавших метопролол, фракция выброса ЛЖ была достоверно выше как в покое, так и на фоне нагрузки, чем у больных из группы плацебо. Конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ в покое и на фоне субмаксимальной нагрузки достоверно уменьшились в группе леченных метопрололом и не изменились у получавших плацебо. Причем различия были достоверны и у больных с ишемической кардиомиопатией, и у больных с ДКМП [21]. Схожие результаты 6-месячной терапии метопрололом на ремоделирование левого желудочка и фракцию выброса получены и в другом исследовании, в котором для оценки функции ЛЖ использованы различные эхокардиографические параметры [22].

МЕРЦАТЕЛЬНАЯ АРИТМИЯ

Эффективность применения метопролола быстрого высвобождения для контроля частоты сердечных сокращений у больных с постоянной формой мерцательной аритмии не изучалась в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Однако данные небольших наблюдений [23], а также результаты систематизации имеющихся сведений о применении бета-адреноблокаторов у больных с постоянной формой мерцательной аритмии [24] позволяют рекомендовать применение метопролола у данной категории больных.

Будучи высокоселективным блокатором β_1 -адренорецепторов, метопролол может использоваться для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных с сопутствующей хронической легочной патологией, в т. ч. ХОБЛ, бронхиальной астмой. Имеются многочисленные доказательства благоприятного влияния бета-блокаторов на прогноз таких больных даже при обострении ХОБЛ [25, 26].

Принято считать, что применение селективных бета-блокаторов ассоциировано с гипоперфузией скелетной мускулатуры, что, в свою очередь, обеспечивает негативное влияние бета-адреноблокаторов на некоторые метаболические процессы, в т. ч. риск развития сахарного диабета, развитие инсулинорезистентности, увеличение массы тела, неблагоприятные сдвиги в липидном профиле [24]. В связи с этим метопролол как селективный β_1 -адреноблокатор используется в качестве препарата сравнения при исследовании лекарств потенциально метаболически нейтральных (карведилол, небиволол).

Внимания заслуживает тот факт, что результаты такого рода исследований демонстрируют весьма незначительное отрицательное влияние метопролола на ключевые параметры, если вообще таковое регистрируется [27]. Например, в проведенном с целью выявления преимуществ карведилола перед метопрололом исследовании «КАМЕЛИЯ», в которое было включено 320 пациентов с артериальной гипертензией и повышенной массой тела, за 6 мес. лечения метопрололом значимых изменений в биохимических параметрах не отмечено [28].

Резюмируя приведенные выше данные, можно сказать, что, несмотря на появление новых препаратов из группы бета-адреноблокаторов, обладающих определенными преимуществами, метопролола тартрат прочно занимает достойное место в лечении основных заболеваний сердечно-сосудистой системы благодаря благоприятному профилю *эффективность/безопасность*, а также мощной доказательной базе благоприятного влияния препарата на прогноз кардиологических больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Олейникова Г.Л. Некоторые аспекты применения бисопролола при сердечно-сосудистой патологии. *Русский медицинский журнал*, 2009. 17. 8: 614-616.
2. Максимов М.Л. Рациональный выбор β -адреноблокаторов при лечении хронической сердечной недостаточности. *РФЖ*, 2007. 1. Helfand M, Peterson K, Christensen V, Dana T, Thakurta S. *Jrdrug Class Review: Beta Adrenergic Blockers: Final Report Update 4* [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University, 2009. Jul.
3. 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.
4. Johnsson G, Jordo L, Lundborg P, et al. Plasma levels and pharmacological effects of metoprolol administered as controlled release (durules) and ordinary tablets in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1980. 18(7): 292-97.
5. Махатова А.Р., Бейсенбаева А.К., Дюсупова З.Б. Применение β -блокатора эгиллока в условиях экстренной помощи. *Вестник современной клинической медицины*, 2010. Приложение 1, том 3.
6. Подзолков В.И., Исайкина О.Ю., Самойленко В.В., Маколкин В.И. Клиническая эффективность бета-адреноблокатора метопролола у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*, 2000. 4.
7. 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.
8. 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.
9. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol versus verapamil in patients with stable angina pectoris. The angina prognosis study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J*, 1996. 17: 89-89.
10. Heidenreich PA1, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*, 1999. 26. 281(20): 1927-36.
11. Tijssen JG1, Lubsen J. Early treatment of unstable angina with nifedipine and metoprolol—the HINT trial. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988. 12. Suppl 1:S71-7.
12. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J*, 1985. 6(3): 199-226.
13. Herlitz J1, Waagstein F, Lindqvist J, Swedberg K, Hjalmarson A. 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 Göteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol*, 1997. 13. 80(9B): 40J-44J.
14. Roberts R1, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, Willerson JT, Knatterud GL, Forman S, Passamani E, 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. 83(2): 422-37.
15. Coletta C, Ricci R, Ceci V, Seccareccia F, Rulli F, Mazzuca V, Putini RL, Salustri A, Bottero G, Pasquale M. 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. 29(2): 115-24.
16. Olsson G, Rehnqvist N, Sjögren A, Erhardt L, Lundman T. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol*, 1985. 5(6): 1428-37.
17. Ibanez B1, Macaya C, Sánchez-Brunete V, Pizarro G, Fernández-Friera L, Mateos A, Fernández-Ortiz A, 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. 1. 128(14): 1495-503.
18. Waagstein F1, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC). Trial Study Group. *Lancet*, 1993. 11. 342(8885): 1441-6.
19. Fisher ML1, Gottlieb SS, Plotnick GD, Greenberg NL, Patten RD, Bennett SK, Hamilton BP. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 1994. 15. 23(4): 943-50.
20. Waagstein F1, Strömblad O, Andersson B, Böhm M, Darius M, Delius W, Goss F, Osterziel KJ, Sigmund M, Trenkwalder SP, Wahlqvist I. Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, 2003. 5(5): 679-91.
21. Grüner Sveälv B1, Täng MS, Waagstein F, Andersson B. Pronounced improvement in systolic and diastolic ventricular long axis function after treatment with metoprolol. *European Journal of Heart*, 2007. 9, Issue 6-7: 678-683.
22. Шубик Ю.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Кучумов В.С. Контроль частоты сердечных сокращений и коррекция психоэмоционального статуса больных с персистирующей фибрилляцией предсердий: влияние на качество жизни. *Вестн арумтол*, 2003.
23. James J DiNicolantonio, Hassan Fares, Asfandyar K Niazi, Saurav Chatterjee, Fabrizio D'Ascenzo, Enrico Cerrato, Giuseppe Biondi-Zoccai, Carl J Lavie, David S Bell, and James H O'Keefe. β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*, 2015. 2(1).
24. Dransfield MT1, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax*, 2008. 63(4): 301-5. Epub 2007 Oct 19.
25. Angeloni E1, Melina G, Roscitano A, Refice S, Capuano F, Lechiancole A, Comito C, Benedetto U, Sinatra R. β -Blockers improve survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2013. 95(2): 525-31. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.07.080. Epub 2012 Oct 4.
26. Bakris GL1, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright Jr Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004. 10. 292(18): 2227-36.
27. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Исследование КАМЕЛИЯ. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2009. 2. том 5.