

10.21518/2079-701X-2018-12-12-17

Д.В. НЕБИРИДЗЕ, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

## В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

В обзоре анализируются актуальные вопросы применения бета-блокаторов в клинической практике. Обращается внимание практикующих врачей на возможности применения тех или иных бета-блокаторов в различных клинических ситуациях. Некоторые бета-блокаторы, особенно неселективные, обладают отрицательными эффектами и не могут быть использованы в определенных клинических ситуациях (метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа). Современные супер-селективные бета-блокаторы не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко применяться в клинической практике, в том числе при метаболическом синдроме и СД 2-го типа. В обзоре акцент сделан на метопролола тартрат, который имеет наиболее широкую доказательную базу эффективности при различных ССЗ. Еще одной проблемой, относящейся к бета-блокаторам, является нечастое их назначение или использование в недостаточных дозах. В связи с этим практикующему врачу необходимо смелее назначать их в рекомендованных терапевтических дозах, согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, в различных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** бета-блокаторы, метаболические эффекты, частота сердечных сокращений, метопролола тартрат.

D.V. NEBIERIDZE, National Medical Research Center for Preventive Medicine, Federal Budgetary Healthcare Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

### TOPICAL ISSUES OF BETA-BLOCKERS USE IN VARIOUS CLINICAL SITUATIONS

The article provides a review of the topical issues of beta-blockers use in the clinical practice. Attention of practitioners is drawn to the possibility of using these or other beta-blockers in various clinical situations. Some beta-blockers, especially non-selective ones, have negative effects and cannot be used in certain clinical situations (metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus). Modern super-selective beta-blockers do not have these negative effects and can be widely used in clinical practice, including metabolic syndrome and type 2 diabetes. The review focuses on metoprolol tartrate, which has the most extensive evidence base for efficient treatment of various cardiovascular diseases. Another problem related to beta-blockers is their infrequent use or use at inadequate doses. In this connection, a practitioner should prescribe them at the recommended therapeutic doses in various clinical situations, according to the instructions for use of the drug.

**Keywords:** beta-blockers, metabolic effects, heart rate, metoprolol tartrate.

**Б**ета-блокаторы (ББ) длительное время применяются в клинической практике при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). ББ оказывают не только антигипертензивное действие, но и антиангинальный и кардиопротективный эффект за счет снижения потребности миокарда в кислороде. ББ являются одним из самых эффективных классов препаратов, замедляющих прогрессирование сердечной недостаточности и снижающих смертность. Необходимость использования ББ при АГ, ИБС, ХСН нашло отражение в соответствующих клинических рекомендациях [1–3]. Современную кардиологическую практику невозможно представить без бета-блокаторов.

ББ были первыми из антигипертензивных препаратов, наряду с диуретиками, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля АД, но и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В опубликованном в начале 90-х годов метаанализе исследований было отмечено, что использование ББ 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, требуют обсуждения. Несмотря на доказанную эффективность БАБ во многих клинических ситуациях, в реальной клинической практике они назначаются не так часто. Например, в западных странах у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, эти препараты назначаются у 58% больных, причем только 11% получают их в эффективных дозах [6]. Во многом это связано с опасением врачей, что могут развиваться побочные эффекты – брадикардия, развитие бронхоспазма, отрицательные метаболические эффекты. Особое внимание в последние годы уделяется отрицательным метаболическим эффектам, ограничивающим применение ББ, например при метаболическом синдроме и СД 2-го типа.

В ранних исследованиях было показано, что ББ нарушают толерантность к глюкозе вследствие снижения чувствительности тканей к инсулину и нарушения его секреции поджелудочной железой. Так, в результате 6 месяцев лечения как неселективными, так и селективными ББ достоверно снижалась чувствительность тканей к инсулину у больных с АГ [7, 8]. Однако пропранолол, неселектив-

ный ББ, в большей степени влияет на чувствительность к инсулину, чем селективные ББ, такие как атенолол или метопролол. С другой стороны, в двойном слепом сравнительном исследовании длительностью 48 недель атенолол приводил к снижению чувствительности тканей к инсулину на 23%, в то время как ингибитор АПФ трандолаприл оказался метаболически нейтральным [9]. При этом было показано, что отрицательное влияние БАБ на чувствительность тканей к инсулину сохраняется на протяжении длительного времени лечения.

Выраженное отрицательное влияние неселективных БАБ на толерантность к глюкозе вызвано ухудшением чувствительности тканей к инсулину и нарушением его образования в поджелудочной железе, опосредованными через  $\beta_2$ -рецепторы [10, 11]. Селективные ББ также могут оказывать отрицательное влияние на углеводный обмен при назначении в высоких дозах (выше рекомендованных в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата).

В ряде исследований показано, что ББ, особенно неселективные, могут оказать негативное влияние на липидный профиль, повышая уровень ТГ и снижая уровень ХС ЛПВП [12, 13].

Опасения по поводу использования ББ при метаболических нарушениях и СД усилились после анализа крупномасштабных исследований, показавших, что в группах пациентов, принимавших ББ, частота развития сахарного диабета была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II [14–16]. Однако в этих исследованиях в качестве ББ использовался атенолол, что не помешало некоторым исследователям распространить отрицательные метаболические эффекты атенолола на весь класс ББ и исключить их из арсенала лечения пациентов с неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только в целях вторичной профилактики [17]. В вышедших недавно американских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2017) ББ не рекомендуются в качестве средства выбора при неосложненной гипертензии [18]. При этом критики ББ не учитывают, что существуют высокоселективные ББ, которые значительно расширили возможность их использования, в том числе и у больных с метаболическими нарушениями и СД.

***Бета-блокаторы были первыми из антигипертензивных препаратов, наряду с диуретиками, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля АД, но и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений***

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 приме-

няемых препаратов является метопролол – селективный антагонист бета<sub>1</sub>-адренорецепторов, широко применяющийся в кардиологии более 40 лет. Указанный бета-блокатор имеет широкую доказательную базу в плане эффективности и безопасности у различной категории пациентов: с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Особенно это касается метопролола тартрата, который применялся в крупных клинических рандомизированных исследованиях, результаты которых стали основой для лечения тяжелых кардиологических больных.

***В опубликованном в начале 90-х годов метаанализе исследований было отмечено, что использование БАБ и диуретиков приводит к снижению риска ИБС на 14–16%, а инсультов – на 42%***

Метопролол тартрат является единственным бета-блокатором, доказавшим эффективность в плане влияния на конечные точки в сравнительном исследовании у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. В исследовании MAPHY, (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives), в котором участвовали 3 234 пациента мужского пола 40–64 лет с диастолической артериальной гипертензией (диастолическое АД выше 100 мм рт. ст.), оценивалась эффективность метопролола в плане снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (внезапная смерть и инфаркт миокарда). Группа сравнения (1 635 больных) получала терапию тиазидным диуретиком. Результаты исследования показали преимущество метопролола в предотвращении коронарной смерти, фатального и нефатального инфаркта миокарда. Учитывая одинаковый антигипертензивный эффект в обеих группах, было выдвинуто предположение о наличии у метопролола дополнительного протективного действия [19]. Вместе с тем необходимо понимать, что в большинстве случаев добиться адекватного контроля АД возможно с помощью комбинированной антигипертензивной терапии, что было продемонстрировано во многих исследованиях [20–22].

Если при неосложненной АГ преимущество имеют суперселективные ББ, то при ИБС ситуация несколько иная, выбор ББ более широк. Более того, атенолол, критикуемый как препарат с отрицательными метаболическими эффектами, имеет доказательную базу эффективности применения при стабильно 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 отмечена одинаковая эффективность обеих стратегий лечения, было установлено, что вне зависимости от характера лечения его успех во многом зависел от адекватного снижения ЧСС. Наиболее выраженное снижение относительного риска развития нефатального ИМ, смерти или инсульта наблюдалось при достижении ЧСС покоя 55–60 уд/мин [23].

Неслучайно и в российских и европейских рекомендациях по стабильно протекающей ИБС атенолол рекомендуется применять наряду с другими бета-блокаторами. Тем более удивительно, что в упомянутых новых американских рекомендациях по АГ не рекомендуется применять атенолол при стабильной ИБС.

**Метопролол тартрат является единственным бета-блокатором, доказавшим эффективность в плане влияния на конечные точки в сравнительном исследовании у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией**

Интересно, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, доказательную базу эффективности имеют и некоторые неселективные ББ – тимолол и пропранолол.

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 у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, 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 5 778 больных с подозрением на острый инфаркт миокарда, было показано положительное влияние метопролола (200 мг в сутки после дробного внутривенного введения) в ранние сроки при поступлении 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 значительным эффектом был достигнут в группах больных с подтвержденным ИМ, которым лечение начато в течение первых 7 ч от поступления. В группе метопролола суправентрикулярные аритмии, необходимость применения сердечных гликозидов, антиаритмических, наркотических средств были достоверно ниже [24]. В исследовании Göteborg Metoprolol Trial, в которое были включены пациенты 40–74 лет, поступившие в стационар с подозрением на острый инфаркт миокарда в течение 48 ч от начала симптомов, участники были рандомизированы на группы метопролола и плацебо [25]. После дробного введения 15 мг метопролола внутривенно переходили на пероральный прием метопролола тартрата в дозе 200 мг в сутки. 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 года – 21, против 27%,  $p = 0,0099$ ).

В исследовании Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study из 1 434 больных ИМ, получивших тромболитическую терапию, у половины была начата терапия

метопрололом в первые сутки с внутривенного введения, а остальные получали метопролол только на 6-е сутки в дозе 50 мг дважды в сутки 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 [26].

В исследовании RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) с применением каптоприла или метопролола или их комбинации в первые сутки острого инфаркта миокарда оценивалось влияние вышеперечисленных режимов лечения на прогноз в течение 6 мес. Лечение метопрололом ассоциировалось со снижением числа чрескожной реваскуляризации, меньшим числом побочных эффектов [27].

Благоприятное влияние метопролола на прогноз (смертность и развитие повторного инфаркта миокарда) 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 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 [28].

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 [29].

**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**

Одну из лидирующих позиций в реальной клинической практике занимает препарат Эгилок. В клинических исследованиях подтверждена его эффективность по основным показаниям – АГ, ИБС, аритмии [30–32].

Важной проблемой, связанной с применением ББ, является применение недостаточных доз препаратов. Особенно эта проблема актуальна для пациентов с ИБС и ХСН. Как известно, критерием эффективности терапии ББ при ИБС является достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС). Показано, что оптимальной ЧСС при лечении ББ является 55–60 в минуту [33]. К сожалению, как уже отмечалось, на практике ББ часто

# ЭГИЛОК®

метопролол



## Для больных с АГ, ИБС и нарушениями ритма<sup>1</sup>

### Краткая инструкция по медицинскому препарату Эгилок®

**Регистрационный номер** №П №015639/01. **Торговое название препарата:** Эгилок®. **Международное непатентованное название:** метопролол. **Лекарственная форма:** таблетки, 25 мг, 50 мг, 100 мг по 30 и 60 в упаковке. **Фармакотерапевтическая группа:** бета<sub>1</sub>-адреноблокатор селективный. **Показания к применению:** артериальная гипертензия (в монотерапии или (при необходимости) в сочетании с другими гипотензивными препаратами); ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда (вторичная профилактика — комплексная терапия), профилактика приступов стенокардии; нарушения ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия); функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией; гипертиреоз (комплексная терапия); профилактика приступов мигрени. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к метопрололу или любому другому компоненту препарата, а также другим бета-адреноблокаторам; атриовентрикулярная блокада (AV) II или III степени; синоатриальная блокада; синусовая брадикардия (ЧСС менее 50/мин), синдром слабости синусового узла; кардиогенный шок; тяжелые нарушения периферического кровообращения; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных), одновременное в/в введение верапамила, тяжелая форма бронхиальной астмы и феохромоцитомы без одновременного применения альфа-адреноблокаторов. В связи с недостаточностью клинических данных Эгилок® противопоказан при остром инфаркте миокарда, сопровождающимся частотой сердечных сокращений ниже 45 уд/мин, с интервалом PQ более 240 мс, и систолическим артериальным давлением ниже 100 мм рт.ст. **Побочные действия:** *Со стороны нервной системы:* повышенная утомляемость; головокружение, головная боль; *Со стороны ССС:* брадикардия, ортостатическая гипотензия, ощущение сердцебиения, похолодание конечностей; *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, боль в животе, запор или диарея. *Со стороны дыхательной системы:* одышка при физическом усилии; Прием препарата Эгилок® следует прекратить, если какой-либо из перечисленных выше эффектов достигает клинически значимой интенсивности, а его причину достоверно установить невозможно. **С осторожностью:** Сахарный диабет, метаболический ацидоз, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), почечная/печеночная недостаточность, миастения, феохромоцитомы (при одновременном применении с альфа-адреноблокаторами), тиреотоксикоз, AV блокада I степени, депрессия (в т.ч. в анамнезе), псориаз, облитерирующие заболевания периферических сосудов ("перемежающаяся" хромота, синдром Рейно), беременность, период лактации, пожилой возраст, у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом (возможно снижение ответа при применении адреналина). **Влияние на способность управлять транспортными средствами и сложной техникой:** Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания (риск развития головокружения и повышенной утомляемости). **Код АТХ:** C07AB02 **Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эгилок

Компания, принимающая претензии потребителей: 000 «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8  
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

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  $\beta$ -адреноблокатор на протяжении 2 месяцев и более без изменений дозы в течение последних 4 недель до включения в программу, было установлено, что доля пациентов, достигающих целевой ЧСС в покое, в реальной клинической практике составляет 15,5% [34].

Аналогичная ситуация с использованием недостаточных доз ББ наблюдается и при 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 *NYHA*) и фракцией выброса 40% и меньше (35). Большинство больных получали сопутствующую терапию диуретиками, ингибиторами АПФ и дигоксинном. Пациенты рандомизировались для приема метопролола сукцината *CR/XL* либо плацебо.

**Критика бета-блокаторов отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача, который всегда должен задавать себе вопрос, о каких клинических ситуациях и бета-блокаторах идет речь**

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 фуросемида колебалась в среднем от 60 до 100 мг/сут). Исследование *MERIT-HF* было прекращено досрочно, когда стало ясно, что в груп-

пе 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 тем, что врачи опасаются развития побочных эффектов. Вместе с тем малые дозы бета-блокаторов не достигают полной блокады и не могут быть эффективными в различных клинических ситуациях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в реальной клинической практике врач должен взвешенно подходить к назначению БАБ. БАБ представляют неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Критика бета-блокаторов отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача, который всегда должен задавать себе вопрос, о каких клинических ситуациях и бета-блокаторах идет речь. Некоторые бета-блокаторы, особенно неселективные, обладают отрицательными метаболическими эффектами и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы (метаболические нарушения, СД 2-го типа). Современные суперселективные бета-блокаторы не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе при метаболическом синдроме и СД 2-го типа. При назначении бета-блокаторов при ИБС и ХСН врачу необходимо использовать высокие дозы. Опираясь на большую доказательную базу, практический врач должен шире назначать метопролола тартрат (Эгилок) в рекомендованных терапевтических дозах, согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, в различных клинических ситуациях.



*Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации V пересмотр. *Кардиологический вестник*, 2015, 1(10): 3-30. /Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines, V revision. *Kardiologicheskij Vestnik*, 2015, 1 (10): 3-30.
2. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца: Клинические рекомендации МЗ РФ, 2013 г. РКНПК [Электронный ресурс], 10.12.2014. /Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease: Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2013 RKNPK [Electronic resource], 10.12.2014.
3. URL: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>.
4. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. *Сердечная недостаточность*, 2013, 14, 7(81): 379-472. /National guidelines for the diagnosis and treatment of CHF of the Heart Failure Association, the Russian Society of Cardiology and the Russian Scientific Medical Society of Physicians. *Serdechnaya Nedostatochnost*, 2013, 14, 7 (81): 379-472.
5. 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, 335: 827-838.
6. Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. Science press 1994, London.
7. 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, 25: 1327-32.
8. Berne C, Pollare T, Lithell H: Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care*, 1991, 14(suppl 4): 39-47.
9. Lithell H: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care*, 1991, 14: 203-209.
10. Reneland R, Alvares E, Andersson PL, et al. Induction of insulin resistance by beta-block-

- ade but not by ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril. *J Hum Hypertens*, 2000, 14: 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, 7: 1008-1016.
  11. The Working Group on Hypertension in diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. Final report. *Arch Int Med*, 1987, 147: 830-842.
  12. Pool PE, Seagren SC, Salel AF. Metabolic consequences of treating hypertension. *Am J Hypertens*, 1991, 4: 494-502.
  13. Weidmann P, Feffier C, Sachsenhofer H, et al: Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. *Drugs*, 1988, 35(suppl 6): 118-134.
  14. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, 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 December 3, 291(29): 2805-16.
  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, 288: 2981-97.
  16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*, 2002, 359: 995-1003.
  17. Beevers DG. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet*, 2005, 366: 1510-1512.
  18. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults / P.K.Whelton (chair) Hypertension. November, 13, 2017. 481 p.
  19. 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.
  20. Линчак Р.М., Шумилова К.М., Мартынюк А.Д., Гусаим Т.А., Семенова Е.В., Жирова Л.Г., Бойцов С.А. Применение комбинированного препарата лозартана и гидрохлортиазида в антигипертензивной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2006, 2(1): 18-26. Lynchak RM, Shumilova KM, Martynuk AD, Gusaim TA, Semenova EV, Zhirona LG, Boytsov SA The use of a combined drug losartan and hydrochlorothiazide in antihypertensive therapy. Rational pharmacotherapy in cardiology, 2006, 2 (1): 18-26.
  21. Линчак Р.М. Сравнительная эффективность фиксированной комбинации периндоприл/индапамид у больных артериальной гипертензией различного пола и возраста. *Кардиология*, 2010, 50(6): 35-40. /Linchak RM. Comparative efficacy of a fixed combination of perindopril/indapamide in patients with arterial hypertension of different sex and age. *Kardiologiya*, 2010, 50 (6): 35-40.
  22. Небиридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Современные возможности достижения целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в условиях амбулаторной практики: результаты исследования ЛИДЕР. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2018, 14(1): 12-20. /Nebiridze DV, Safaryan AS, Yugodin VA, Drapkina OM, Boytsov SA. The modern possibilities for achieving target blood pressure in patients with arterial hypertension in ambulatory practice: the results of LEADER study. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya V Kardiologii*, 2018, 14 (1): 12-20.
  23. Kolloch R, Legler UF, 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, 29: 1327-1334.
  24. 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.
  25. 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 Goteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol*, 1997, 13, 80(9B): 40J-44J.
  26. 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.
  27. 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.
  28. Olsson G, Rehnqvist N, Sjogren 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.
  29. Ibanez B1, Macaya C, Sanchez-Brunete V, Pizarro G, Fernandez-Friera L, Mateos A, Fernandez-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.
  30. Яковлев В.Т. Опыт применения кардиоселективного р-адреноблокатора Эгилока (метопролола) для лечения нарушений сердечного ритма. *Консилиум*, 2001, 1(19): 22-24. / Yakovlev VT. Experience in using cardioselective p-adrenergic blocker Egilok (metoprolol) in treatment of cardiac arrhythmias. *Consilium*, 2001, 1 (19): 22-24.
  31. Подзолков В.И., Исайкина О.Ю., Самойленко В.В., Маколкин В.И. Клиническая эффективность s-адреноблокатора метопролола у больных гипертонической болезнью. *Росс. кардиол. Журнал*, 2000, 4: 41-44. /Podzolkov VI, Isaykina OYu, Samoylenko VV, Makolkin VI. Clinical efficacy of s-adrenoblocker metoprolol in hypertensive patients. *Ross. Kardiol. Zhurnal*, 2000, 4: 41-44.
  32. Кулешова Э.В., Лоховицина Н.Л., Цай Н.В. Антиангинальная и антиишемическая активность ЭгилокаR у больных стенокардией напряжения. *Клин. фармакол. терапия*, 2001, 1: 85-87. /Kuleshova EV, Lkhovitsina NL, Tsai NV. Antianginal and antiischemic activity of Egilok R in patients with angina pectoris. *Klin. Farmakol. Terapiya*, 2001, 1: 85-87.
  33. Gibbons RJ, 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, 33(7): 2092-197.
  34. 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: 1-11. / Kobalava ZhD, Kiyakbaev GK, Khomitskaya YuV, Shavarov AA. Achieving the target level of resting heart rate in patients with stable angina and arterial hypertension on the top of therapy with β-adrenoblockers in real clinical practice. *Kardiologiya*, 2013, 7: 1-11.
  35. 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, 353: 2001-2007.