УДК: 616.12-008.331.1:615.033.1
DOI: 10.37489/2587-7836-2025-2-27-35
EDN: BFFMIT

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

CC BY 4.0

Фармакокинетика метопролола тартрата у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией

Селезнёв С. В., Щулькин А. В., Мыльников П. Ю., Ененков Н. В.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Метопролол — селективный бета-адреноблокатор, наиболее часто применяющийся при фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии (АГ).

Цель: оценить фармакокинетику метопролола тартрата у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ.

Материалы и методы. Выполнено открытое когортное исследование на базе кафедры госпитальной терапии Рязанского государственного медицинского университета в Рязанском областном клиническом кардиологическом диспансере. В исследование были включены 45 пациентов, из них 29 с неконтролируемой АГ и 15 с контролируемой АГ. Все пациенты регулярно принимали любые два антигипертензивных препарата (АГП) (лизиноприл, амлодипин, метопролола тартрат) в сочетании с индапамидом в течение месяца. Утром натощак перед приёмом АГП ($C_{0ч}$) и через 2 ч ($C_{2ч}$) после приёма метопролола тартрата у всех больных проводился забор биообразцов венозной крови для оценки концентрации анализируемого вещества методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией.

Результаты. Анализ $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ метопролола тартрата не выявил статистически значимых различий при контролируемой и неконтролируемой АГ. У 93 % пациентов $C_{0ч}$, а у 57,8 % $C_{2ч}$ находились ниже нижней границы терапевтического диапазона (ТД), без статистически значимых различий при контролируемой и неконтролируемой АГ. При этом медиана суточной дозы метопролола тартрата составила 50 (25; 75) мг, которая, согласно руководству по дозированию данного препарата при АГ, является недостаточной (рекомендованная суточная доза 100 мг).

Заключение. Таким образом, фармакокинетика метопролола тартрата не внесла существенного вклада в достижение контроля артериального давления. При этом концентрации метопролола тартрата в большинстве случаев находятся ниже ТД, что связано с низкой дозой.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; метопролола тартрат; фармакокинетика; терапевтический лекарственный мониторинг

Для цитирования:
Селезнёв С. В., Щулькин А. В., Мыльников П. Ю., Ененков Н. В. Фармакокинетика метопролола тартрата у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2025;(2):27–35. https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-27-35. EDN: BFFMIT
Поступила: 24.04.2025. **В доработанном виде:** 27.05.2025. **Принята к печати:** 21.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Pharmacokinetics of metoprolol tartrate in patients with and without controlled arterial hypertension

Sergey V. Seleznev, Aleksey V. Shchulkin, Pavel Yu. Mylnikov, Nikita V. Enenkov
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Abstract

Background. Metoprolol is a selective beta-blocker that is most commonly used in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases, including hypertension (AH).

Objective. To evaluate the pharmacokinetics of metoprolol tartrate in patients with controlled and uncontrolled AH.

Materials and methods. An open cohort study was conducted at the Hospital Therapy Department of the Ryazan State Medical University in the Ryazan Regional Clinical Cardiology Dispensary. The study included 45 patients, including 29 with uncontrolled AH and 15 with controlled AH. All patients regularly take any two antihypertensive drugs (AHD) (lisinopril, amlodipine, and metoprolol tartrate) along with indapamide for a month. In the morning before and 2 h after taking metoprolol, venous blood samples were collected to assess the concentration of the analyzed substance (C_{0h} and C_{2h}, respectively) using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

Results. Analysis of C_{0h} and C_{2h} of metoprolol tartrate did not show statistically significant differences in patients with controlled and uncontrolled AH. In 93 % of patients, C_{0h} and in 57.8 %, C_{2h} were below the lower limit of the therapeutic range, without statistically significant differences in controlled and uncontrolled AH. The median daily dose of metoprolol tartrate was 50 (25; 75) mg, which is insufficient according to the AH guidelines (the recommended dose is 100 mg).

Conclusion. Thus, the pharmacokinetics of metoprolol tartrate did not make a significant contribution to achieving blood pressure control. In most cases, metoprolol tartrate concentration is below the therapeutic range, which is associated with a low drug dose.

Keywords: arterial hypertension; metoprolol tartrate; pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring

For citations:
Seleznev SV, Shchulkin AV, Mylnikov PYu, Enenkov NV. Pharmacokinetics of metoprolol tartrate in patients with and without controlled arterial hypertension. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2025;(2):27–35. (In Russ.). https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-27-35. EDN: BFFMIT
Received: 24.04.2025. **Revision received:** 27.05.2025. **Accepted:** 21.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Метопролол — селективный β-адреноблокатор, наиболее часто применяющийся при фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Ингибируя β_1-адренорецепторы, метопролол вызывает снижение сократимости миокарда, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) [1].

Метопролол должен быть введён в схему лечения артериальной гипертензии (АГ) при наличии особых клинических ситуаций (стенокардия напряжения, перенесённый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) [2, 3] и использоваться в комбинациях с другими антигипертензивными препаратами (АГП) [4]. Метопролола сукцинат улучшает прогноз при хронической сердечной недостаточности (снижает смертность от всех причин на 34 % и риск госпитализации вследствие декомпенсации на 19 %) [5], снижает смертность при инфаркте миокарда [6–8].

Фармакокинетика метопролола зависит от лекарственной формы и генетически обусловленной активности ферментов метаболизма [9, 10], а также полиморфизма бета-адренорецепторов [11].

На российском фармакологическом рынке наиболее популярны хорошо растворимый метопролол в виде тартратной соли с немедленным высвобождением (IR) и сукцинатной соли с контролируемым высвобождением (CR/XL) [12]. Фармакокинетические параметры, полученные на стадии равновесной концентрации, при применении метопролола сукцината (CR/XL) в дозе 50–400 мг однократно в сутки и метопролола тартрата в различных режимах дозирования выявили чёткие различия в показателях максимальной концентрации (C_{max}), минимальной концентрации, а также площади под кривой зависимости концентрации от времени и индекса флуктуации. Как было показано, C_{max} была значительно ниже при применении метопролола сукцината по сравнению с метопролола тартратом [9].

Метопролола тартрат быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта при приёме внутрь. Биодоступность составляет около 50 % вследствие метаболизма в печени. Пиковая концентрация достигается через 1–2 часа после приёма [10]. Объём распределения метопролола тартрата находится в диапазоне от 3,2 до 5,6 л/кг. Данный препарат связывается с белками плазмы, в основном с альбумином [1].

Метопролола тартрат интенсивно метаболизируется в печени ферментом цитохрома P450 CYP2D6 [13], затем подвергается окислительному дезаминированию и О-деметилированию с образованием нескольких неактивных метаболитов, таких как альфа-гидрокси-метопролол и 4'-гидрокси-метопролол [1]. Генетические полиморфизмы CYP2D6 приводят к разной скорости метаболизма метопролола тартрата. Медленные метаболизаторы имеют более высокие уровни в плазме и более длительный период полувыведения метопролола, сверхбыстрые метаболизаторы — более низкие уровни в плазме и более короткий период полувыведения [10]. Метопролола тартрат и его метаболиты в основном выводятся с мочой (95 %) [14]. Почечный клиренс метопролола тартрата около 1 л/ч/кг, период полувыведения — от 3 до 7 часов [1].

Одним из возможных способов оптимизации терапии является контролирование фармакокинетики метопролола тартрата и проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) [15]. Опубликованы единичные работы по исследованию концентрации метопролола в образцах плазмы крови и мочи, определена высокая вариабельность концентрации препарата в зависимости от характера метаболизма [16, 17]. Поэтому мы предположили, что достижение или недостижение контроля АД при приёме метопролола тартрата может быть связано с недостижением его концентрации терапевтического диапазона (ТД).

Цель исследования / Objective

Оценить фармакокинетику метопролола тартрата у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено клиническое одноэтапное контролируемое открытое когортное исследование на базе Рязанского областного клинического кардиологического диспансера, период исследования: февраль 2022 г. — февраль 2023 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (протокол заседания № 11 от 04.03.2022 г.).

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- подписанная форма информированного согласия;
- установленный диагноз АГ на основании клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых», утверждённых Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2020 г.;
- обязательное соблюдение пациентами рекомендаций по модификации образа жизни в соответствии с клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых», утверждёнными Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2020 г.;
- регулярный приём любых двух АГП (лизиноприла, амлодипина, валсартана, метопролола) в сочетании с индапамидом в течение месяца, возможно, в фиксированных комбинациях, в стабильных дозировках;
- фертильные пациентки женского пола должны были использовать надлежащие методы контрацепции на протяжении всего периода исследования.

Критерий исключения — беременность.

В данной работе приведён анализ данных 45 пациентов, получавших в составе антигипертензивной терапии метопролола тартрат.

Проводилось плановое обследование, которое включало антропометрию с расчётом индекса массы тела (ИМТ), измерение АД, ЧСС, общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, эхокардиографию, суточное мониторирование АД (СМАД).

На основании результатов СМАД, все участники были разделены на две группы:

1) пациенты с контролируемой АГ, у которых среднедневное систолическое АД (САД) <135 мм рт. ст., среднедневное диастолическое АД (ДАД) <85 мм рт. ст., среднее ночное САД <120 мм рт. ст., среднее ночное ДАД <80 мм рт. ст.;

2) пациенты с неконтролируемой АГ, у которых, по данным СМАД, имелся хотя бы один из следующих маркеров плохого контроля АД: среднесуточное САД ≥135 мм рт. ст., среднесуточное ДАД ≥85 мм рт. ст., среднее ночное САД ≥120 мм рт. ст., среднее ночное ДАД ≥80 мм рт. ст.

Демографическая характеристика пациентов, получающих метопролола тартрат, представлена в табл. 1.

Пациенты с контролируемой и неконтролируемой АГ, получающие метопролола тартрат, статистически значимо не отличались по полу, возрасту, медиане ИМТ, основным сопутствующим заболеваниям (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2 типа, заболевания почек, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта).

Сопутствующая терапия пациентов, получающих метопролола тартрат, представлена в табл. 2. Следует отметить статистически значимо большую частоту приёма антикоагулянтов у пациентов с неконтролируемой АГ.

После рандомизации утром перед и через 2 ч после приёма метопролола тартрата проводился забор биообразцов венозной крови и анализ равновесной концентрации ($C_{0ч}$) и концентрации через 2 часа после приёма препарата ($C_{2ч}$) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией с помощью хроматографа Ultimate 3000 и масс-спектрометра TSQ Fortis (Thermo Fisher Scientific). Применяли валидированную методику для аналитического диапазона 1–1000 нг/мл, описанную ранее [18].

Полученные результаты обрабатывали с использованием программ StatSoft Statistica 13.0 (США, номер лицензии JPZ811I521319AR25ACD-W) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001). Распределение полученных данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении для оценки статистически значимых различий использовался t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — тест Манна–Уитни. Значения частот сравнивались с помощью точного критерия Фишера.

Таблица 1

Демографическая характеристика и сопутствующая патология пациентов с неконтролируемой и контролируемой артериальной гипертензией, получающих метопролола тартрат

Table 1

Demographic characteristics and concomitant pathology of patients with uncontrolled and controlled arterial hypertension receiving metoprolol tartrate

Показатель	Все пациенты (*n* = 45)	Неконтролируемая АГ (*n* = 29)	Контролируемая АГ (*n* = 16)	*P* (точный критерий Фишера)
Демографическая характеристика				
Мужчины, %	17 (37,8 %)	11 (37,9 %)	6 (37,5 %)	1
Средний возраст, лет	64,3 (11)	63,5 (10,9)	65,6 (11,4)	0,66
Медиана ИМТ, кг/м^2	29,7 (26,4; 36,1)	34,9 (28,2; 38,0)	29,3 (25,6; 34,2)	0,11
Сопутствующая патология				
Ишемическая болезнь сердца, %	10 (22,2 %)	4 (13,8 %)	6 (37,5 %)	0,13
Хроническая сердечная недостаточность, %	23 (51,1 %)	14 (48,3 %)	9 (56,3 %)	0,75
Перенесённое острое нарушение мозгового кровообращения, %	7 (15,6 %)	5 (17,2 %)	2 (12,5 %)	1
Фибрилляция предсердий, %	17 (37,8 %)	10 (34,5 %)	7 (43,8 %)	0,74
Сахарный диабет 2 типа, %	8 (17,8 %)	7 (24,1 %)	1 (6,3 %)	0,22
Заболевания почек и мочевыводящих путей, %	16 (35,6 %)	11 (37,9 %)	5 (31,3 %)	0,75
Заболевания желудочно-кишечного тракта, %	17 (37,8 %)	11 (37,9 %)	6 (37,5 %)	1

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.
Note: АГ — including hypertension.

Таблица 2

Сопутствующая терапия пациентов, получающих метопролола тартрат при неконтролируемой и контролируемой артериальной гипертензии

Table 2

Concomitant therapy of patients receiving metoprolol tartrate for uncontrolled and controlled hypertension

Показатель	Все пациенты (*n* = 45)	Неконтролируемая АГ (*n* = 29)	Контролируемая АГ (*n* = 16)	*P* (точный критерий Фишера)
Лизиноприл	37 (82,2 %)	25 (86,2 %)	12 (75 %)	0,427
Валсартан	7 (15,6 %)	3 (10,3 %)	4 (25 %)	0,225
Амлодипин	43 (95,6 %)	27 (93,1 %)	16 (100 %)	0,540
Индапамид	39 (86,7 %)	25 (86,2 %)	14 (87,5 %)	1,000
Блокаторы минералокортикоидных рецепторов	4 (8,9 %)	2 (6,9 %)	2 (12,5 %)	0,600
Петлевые диуретики	2 (4,4 %)	2 (6, 9 %)	0 (0 %)	0,530
Моксонидин	5 (11,1 %)	4 (13,8 %)	1 (6,3 %)	0,640
Антиагреганты	13 (28,9 %)	11 (37,9 %)	2 (12,5 %)	0,090
Гиполипидемическая терапия	28 (62,2 %)	18 (62,1 %)	10 (62,5 %)	1,000
Оральные антикоагулянты	18 (40 %)	8 (27,6 %)	10 (62,5 %)	0,030
Антиаритмические препараты IC	5 (11,1 %)	4 (13,8 %)	1 (6,3 %)	0,640
Антиаритмические препараты III	3 (6,7 %)	2 (6,9 %)	1 (6,3 %)	1,000
Противодиабетические препараты	3 (6,7 %)	3 (10,3 %)	0 (0 %)	0,540
Блокаторы протонной помпы	9 (20 %)	7 (24,1 %)	2 (12,5 %)	0,450

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.
Note: АГ — including hypertension.

Полученные результаты представлены в таблицах в виде среднего и стандартного отклонения (M (SD) для данных с нормальным распределением или медианы (Me), верхних и нижних квартилей (Q1; Q2) для данных с распределением, отличным от нормального.

Результаты / Results

Значения дневного и ночного САД и ДАД по данным СМАД, в группе неконтролируемой АГ статистически значимо превышали таковые у пациентов с контролем АД, при этом сопоставление ЧСС у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ не выявил статистически значимых различий (табл. 3).

Режим приёма, $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ метопролола тартрата представлен в табл. 4.

Разовая и суточная дозы, а также режим приёма метопролола не различались. Также не были выявлены и статистически значимые различия $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ в сравниваемых группах. Следует отметить низкую медиану суточной дозы анализируемого препарата —

Таблица 3

Данные суточного мониторирования артериального давления у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии, получающих метопролола тартрат

Table 3

Data of 24-hour blood pressure monitoring in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension receiving metoprolol tartrate

Показатель	Все пациенты (*n* = 45)	Неконтролируемая АГ (*n* = 29)	Контролируемая АГ (*n* = 16)	*P* (точный критерий Фишера)
Медиана дневного САД, мм рт. ст.	134 (120; 142)	141 (135; 148)	119,5 (114,3; 124,3)	<0,001
Медиана дневного ДАД, мм рт. ст.	73 (66; 81)	78 (71; 85)	63,5 (60; 72,5)	<0,001
Медиана ночного САД, мм рт. ст.	120 (106; 137)	129 (120; 145)	105,5 (95; 113)	<0,001
Медиана ночного ДАД, мм рт. ст.	64 (55; 73)	70 (62; 75)	53,5 (51,8; 59,3)	<0,001
Медиана минимальной ЧСС днём, ударов в минуту	59 (56; 65)	59 (57; 67)	59 (54,5; 63,3)	0,38
Медиана максимальной ЧСС днём, ударов в минуту	112 (103; 123)	113 (103; 124)	112 (102,5; 120,5)	0,87
Медиана минимальной ЧСС ночью, ударов в минуту	56 (52; 62)	56 (53; 68)	56 (50,8; 62)	0,56
Медиана максимальной ЧСС ночью, ударов в минуту	92 (83; 100)	92 (83; 99)	92,5 (84,5; 103)	0,91

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.
Notes: АГ — including hypertension; САД — systolic blood pressure; ДАД — diastolic blood pressure; ЧСС — heart rate.

Таблица 4

Режим дозирования, $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ метопролола тартрата при неконтролируемой и контролируемой артериальной гипертензией

Table 4

Dosage regimen, C_{0h} and C_{2h} of metoprolol tartrate in uncontrolled and controlled hypertension

Показатель		Все пациенты (*n* = 45)	Неконтролируемая АГ (*n* = 29)	Контролируемая АГ (*n* = 16)	*P* (точный критерий Фишера)
Медиана разовой дозы, мг		25 (12,5; 25)	25 (12,5; 25)	25 (12,5; 31,3)	0,961
Режим приёма	1 раз в день утром	2 (4,4 %)	2 (6,9 %)	0 (0 %)	0,530
	2 раза в день (утро, вечер)	34 (75,6 %)	19 (65,5 %)	15 (93,8 %)	0,060
	3 раза в день (утро, обед, вечер)	9 (20 %)	8 (27,6 %)	1 (6,3 %)	0,120
Медиана суточной дозы, мг		50 (25; 75)	50 (25; 75)	50 (25; 62,5)	0,930
$C_{0ч}$, нг/мл		1,8 (0; 5)	2,5 (0; 5,9)	0,6 (0; 3,9)	0,330
$C_{2ч}$, нг/мл		16,3 (3,8; 28,7)	21,5 (1,6; 29,2)	14,8 (6,8; 23,2)	0,853

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.
Note: АГ — including hypertension.

50 (25; 75) мг, которая существенно ниже рекомендованной (100 мг), согласно руководству по применению метопролола тартрата при АГ [1].

На следующем этапе исследования мы провели оценку соответствия $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ терапевтическому диапазону (ТД) у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ (табл. 5). Согласно данным литературы, нижняя граница ТД равняется 25 нг/мл, верхняя — 500 нг/мл, токсическая концентрация более 650 нг/мл [19].

Нами выявлено, что у 93 % пациентов $C_{0ч}$ регистрировалась ниже нижней границы ТД, и лишь у 3 пациентов (6,7 %) — в ТД. Доля пациентов с $C_{2ч}$ в ТД была выше — 42,2 %. Лишь 1 пациент имел и $C_{0ч}$, и $C_{2ч}$ в границах ТД. Не зарегистрировано ни одного случая превышения верхней границы ТД ни для $C_{0ч}$, ни для $C_{2ч}$. Статистически значимых различий по частоте соответствия/несоответствия $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ ТД у пациентов с неконтролируемой и контролируемой АГ выявлено не было (табл. 5).

У ряда пациентов метопролола тартрат в сыворотке крови выявлен не был (концентрация ниже уровня количественного определения), в связи с этим мы сопоставили данные СМАД у пациентов с $C_{0ч}$ метопролола тартрата ниже и выше уровня количественного определения (табл. 6), а также с $C_{2ч}$ ниже и выше уровня количественного определения (табл. 7).

Обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых различий между показателями АД и ЧСС у пациентов, имеющих $C_{0ч}$ ниже уровня количественного определения и $C_{0ч}$ выше уровня количественного определения, а также $C_{2ч}$ ниже уровня количественного определения и $C_{2ч}$ выше уровня количественного определения.

Таблица 5

Соответствие $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ метопролола тартрата терапевтического диапазона у пациентов с неконтролируемой и контролируемой артериальной гипертензией

Table 5

Correspondence of C_{0h} and C_{2h} of metoprolol tartrate therapeutic range in patients with uncontrolled and controlled arterial hypertension

Показатель	Все пациенты (*n* = 45)	Неконтролируемая АГ (*n* = 29)	Контролируемая АГ (*n* = 16)	*P* (точный критерий Фишера)
$C_{0ч}$ ниже нижней границы ТД	42 (93,3 %)	27 (93,1 %)	15 (93,8 %)	1
$C_{0ч}$ в ТД	3 (6,7 %)	2 (6,9 %)	1 (6,3 %)	1
$C_{0ч}$ выше верхней границы ТД	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1
$C_{2ч}$ ниже нижней границы ТД	26 (57,8 %)	14 (48,3 %)	12 (75 %)	0,11
$C_{2ч}$ в ТД	19 (42,2 %)	15 (51,7 %)	4 (25 %)	0,11
$C_{2ч}$ выше верхней границы ТД	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1
$C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ в ТД	1 (2,2 %)	1 (3,4 %)	0 (0 %)	1
$C_{0ч}$, $C_{2ч}$ ниже нижней границы ТД	37 (82,2 %)	25 (86,2 %)	12 (75 %)	0,42
$C_{0ч}$ ниже нижней границы ТД, $C_{2ч}$ в ТД	7 (15,6 %)	3 (10,3 %)	4 (25 %)	22

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; ТД — терапевтический диапазон.
Notes: АГ — including hypertension; ТД — therapeutic range.

Таблица 6

Артериальное давление и частота сердечных сокращений у пациентов с $C_{0ч}$ ниже и выше уровня количественного определения

Table 6

Blood pressure and heart rate in patients with C_{0h} below and above the quantification level

Показатель	$C_{0ч}$ метопролола ниже уровня количественного определения (n = 20)	$C_{0ч}$ метопролола выше уровня количественного определения (n = 25)	*P*
Медиана дневного САД, мм рт. ст.	136,5 (119,8; 148)	131 (120; 138)	0,36
Медиана дневного ДАД, мм рт. ст.	72 (66,8; 81,3)	74 (66; 81)	0,92
Медиана ночного САД, мм рт. ст.	119 (108,3; 143,5)	120 (106; 131)	0,94
Медиана ночного ДАД, мм рт. ст.	61,5 (54,8; 73,3)	64 (55; 70)	0,97
Медиана минимальной ЧСС днём, ударов в минуту	58,5 (53; 64)	59 (58; 66)	0,43
Медиана максимальной ЧСС днём, ударов в минуту	116 (101,3; 122,3)	111 (105; 124)	0,99
Медиана минимальной ЧСС ночью, ударов в минуту	54,5 (50,5; 62,8)	57 (53; 62)	0,31
Медиана максимальной ЧСС ночью, ударов в минуту	95 (83,8; 104,8)	91 (83; 99)	0,63

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.
Notes: САД — systolic blood pressure; ДАД — diastolic blood pressure; ЧСС — heart rate.

Таблица 7

Артериальное давление и частота сердечных сокращений у пациентов с $C_{2ч}$ выше и ниже уровня количественного определения

Table 7

Blood pressure and heart rate in patients with C_{2h} above and below the quantification level

Показатель	$C_{2ч}$ метопролола ниже уровня количественного определения (n = 10)	$C_{2ч}$ метопролола выше уровня количественного определения (n = 25)	*P*
Медиана дневного САД, мм рт. ст.	139,5 (133,3; 147,3)	131 (119; 141,5)	0,19
Медиана дневного ДАД, мм рт. ст.	78,5 (68; 80,8)	73 (66; 81)	0,70
Медиана ночного САД, мм рт. ст.	125 (112; 141,5)	118 (105,5; 131,5)	0,34
Медиана ночного ДАД, мм рт. ст.	66,5 (57,5; 73)	64 (53,5; 71)	0,53
Медиана минимальной ЧСС днём, ударов в минуту	58 (54; 63)	59 (56,5; 65,5)	0,62
Медиана максимальной ЧСС днём, ударов в минуту	108 (95,3; 121,5)	113 (105; 123)	0,49
Медиана минимальной ЧСС ночью, ударов в минуту	53,5 (51,3; 62,3)	56 (53; 62)	0,37
Медиана максимальной ЧСС ночью, ударов в минуту	96 (83,3; 112,3)	92 (83,5; 99)	0,54

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.
Notes: САД — systolic blood pressure; ДАД — diastolic blood pressure; ЧСС — heart rate.

Обсуждение / Discussion

Анализ фармакокинетики лекарственных веществ (их концентрации в плазме/сыворотке крови) — ТЛМ — может использоваться для повышения эффективности и безопасности лечения за счёт поддержания концентрации лекарственного вещества в пределах ТД [20], а также с целью определения приверженности лечению [21].

В кардиологии ТЛМ применяется для контроля концентрации дигоксина в сыворотке крови. Продемонстрировано, что высокая концентрация дигоксина у пациентов с сердечной недостаточностью связана с повышением общего уровня смертности от всех причин [22].

Метопролол достаточно часто применяется при фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний как препарат, благоприятно влияющий на качество жизни при стенокардии напряжения, как улучшающий

прогноз после инфаркта миокарда [2, 3], а также в особых клинических ситуациях при АГ [4]. Основной задачей метопролола является стабильное снижение симпатических влияний на сердце за счёт блокады β_1-адренорецепторов [12], что во многом зависит от стабильности плазменных концентраций препарата [23]. В свою очередь, плазменная концентрация метопролола обусловлена особенностями всасывания, метаболизма. Так, известны генетические особенности цитохрома P450 CYP2D6, обуславливающие либо быстрый метаболизм препарата, приводящий к преждевременной деградации действующего вещества и, соответственно, недостаточной эффективности лечения, либо медленный, вызывающий высокую концентрацию препарата в биологических жидкостях с возможными симптомами передозировки при неконтролируемом приёме препарата [10]. Подтверждением данного факта являются единичные работы, показавшие высокую индивидуальную вариабельность концентрации метопролола [16].

Выполненный нами анализ концентрации метопролола тартрата в сыворотке крови не выявил статистически значимых различий $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ. Следует также отметить, что $C_{0ч}$ находилась в границах ТД менее чем у 7 % обследованных, а у 93 % — находилась ниже нижней границы ТД. При этом не было зарегистрировано ни одного превышения верхней границы ТД ни для $C_{0ч}$, ни для $C_{2ч}$. У подавляющего большинства пациентов $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ находились ниже нижней границы ТД, и лишь у одного обследованного — в ТД.

В основе недостижения $C_{0ч}$ ТД потенциально могут лежать две причины: низкая доза и ускоренный метаболизм. Факт зависимости концентрации от дозы подтверждён данными литературы [13]. Недостижение же $C_{2ч}$ ТД, учитывая имеющиеся сведения о быстром всасывании метопролола и быстром, через 1–2 часа, достижении пиковой концентрации после приёма [10], вероятнее всего является следствием низкой дозы. Согласно официальному руководству по применению метопролола тартрата [1], средняя суточная доза должна составлять 100 мг, медиана же суточной дозы у обследованных нами пациентов составила лишь 50 мг. Данный факт подтверждается также отсутствием статистически значимых различий в показателях АД и ЧСС у пациентов с концентрациями метопролола выше и ниже количественного определения.

Учитывая тот факт, что концентрации метопролола тартрата у большинства обследованных пациентов находились ниже ТД, видимо, он не вносит существенного вклада в снижение АД, а контроль АД обусловлен приёмом других АГП (лизиноприла, амлодипина и индапамида). Увеличение дозы метопролола тартрата, вероятно, позволит улучшить результаты лечения у пациентов с неконтролируемой АГ, при этом отмена данного препарата у пациентов с контролируемой АГ и концентрацией метопролола тартрата ниже нижней границы ТД не приведёт к ухудшению терапевтического эффекта, при этом позволит избежать полипрагмазии.

Заключение / Conclusion

Таким образом, фармакокинетика метопролола тартрата не вносит существенного вклада в достижение контроля АД. Концентрации метопролола тартрата в большинстве случаев находятся ниже ТД, что связано с низкой препарата, назначаемой пациентам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов
Селезнёв С. В. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста; *Шулькин А. В.* — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; *Мыльников П. Ю.* — выполнение анализов, обработка первичных данных и их интерпретация; *Ененков Н. В.* — сбор клинического материала, обработка первичных данных.

Финансирование
Отсутствует.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests
The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation
Seleznev SV — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, writing the manuscript; *Shchulkin AV* — development of research design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; *Mylnikov PYu* — performing analyses, processing primary data and their interpretation; *Enenkov NV* — collection of clinical materials, processing of primary data.

Funding
No funding of this study.

Этическое утверждение
Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол заседания № 11 от 04.03.2022 г.). Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписали информированное согласие.

Ethical approval
The study was approved by the Local Ethics Committee at the Ryazan State Medical University (protocol # 11 dated 03/04/2022). All patients who participated in the study signed an informed consent.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Селезнёв Сергей Владимирович — к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: sv.seleznev@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4069-8082
РИНЦ SPIN-код: 4532-5622

Sergey V. Seleznev — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course in Medical and Social Expertise, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation
Corresponding autor
e-mail: sv.seleznev@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4069-8082
RSCI SPIN code: 4532-5622

Щулькин Алексей Владимирович — д. м. н., доцент, профессор кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация
e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1688-0017
РИНЦ SPIN-код: 2754-1702

Aleksey V. Shchulkin — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation
e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1688-0017
RSCI SPIN code: 2754-1702

Мыльников Павел Юрьевич — к. б. н., ассистент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация
e-mail: dukeviperlr@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7829-2494
РИНЦ SPIN-код: 8503-3082

Pavel Yu. Mylnikov — PhD, Cand. Sci. (Biol.), assistant of the pharmacology department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation
e-mail: dukeviperlr@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7829-2494
RSCI SPIN code: 8503-3082

Ененков Никита Васильевич — студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация
e-mail: enenckow2013@yandex.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7430-9359
РИНЦ SPIN-код: 5431-9170

Nikita V. Enenkov — student of the medical faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation
e-mail: enenckow2013@yandex.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7430-9359
RSCI SPIN code: 5431-9170

Список литературы / References

1. Morris J, Awosika AO, Dunham A. Metoprolol. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 29, 2024.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) [published correction appears in J Hypertens. 2024 Jan 1; 42(1):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621.]. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. [Chazova IE, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
4. Минушкина Л.О., Сидоренко Б.А. Метопролол в лечении артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2003;43(11):102-105. [Minushkina LO, Sidorenko BA. Metoprolol v lechenii arterial'noĭ gipertonii [Metoprolol in the treatment of essential hypertension]. *Kardiologiia*. 2003;43(11):102-105. (In Russ.)].
5. Prakash A, Markham A. Metoprolol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs*. 2000 Sep;60(3):647-78. doi: 10.2165/00003495-200060030-00011.

6. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, et al. The Göteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1983 Jun;67(6 Pt 2):I26-32.
7. Intravenous beta-blockade during acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986 Jul 12;2(8498):79-80.
8. Sleight P. Use of beta adrenoceptor blockade during and after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med*. 1986;37:415-25. doi: 10.1146/annurev.me.37.020186.002215.
9. Lücker P, Moore G, Wieselgren I, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK once daily with conventional tablets once daily and in divided doses. *J Clin Pharmacol*. 1990 Feb;30(S2):S17-27. doi: 10.1002/j.1552-4604.1990.tb03491.x.
10. Regårdh CG, Johnsson G. Clinical pharmacokinetics of metoprolol. *Clin Pharmacokinet*. 1980 Nov-Dec;5(6):557-69. doi: 10.2165/00003088-198005060-00004.
11. Terra SG, Pauly DF, Lee CR, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2005 Mar;77(3):127-37. doi: 10.1016/j.clpt.2004.10.006.
12. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Манешина О.А. Метопролол тартрат и сукцинат: от различий в составе соли к клинической эффективности. *Российский кардиологический журнал*. 2007;(3):81-85. [Belousov YuB, Leonova MV, Maneshina OA. Metoprolol tartrate and succinate: from chemical structure to clinical effectiveness differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2007;(3):81-85. (In Russ.)].
13. Laverdière J, Meloche M, Provost S, et al. Pharmacogenomic markers of metoprolol and α-OH-metoprolol concentrations: a genome-wide association study. *Pharmacogenomics*. 2023 Jun;24(8):441-448. doi: 10.2217/pgs-2023-0067.
14. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Metoprolol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs*. 1977 Nov;14(5):321-48. doi: 10.2165/00003495-197714050-00001.
15. Tarfiei MA, Tabrizi AB, Jouyban A. Trace extraction of metoprolol from plasma, urine and EBC samples using modified magnetic nanoparticles followed by spectrofluorimetric determination for drug monitoring purposes. *Curr Pharm Anal*. 2020;16(7):844-855. doi: 10.2174/1573412915666190328212231.
16. Houshyar J, Hashemzadeh N, Khoubnasabjafari M, et al. A cross-sectional study on metoprolol concentrations in various biological samples and their inter-correlations. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2024 Aug 8;25(1):45. doi: 10.1186/s40360-024-00773-3.
17. Avataneo V, De Nicolò A, Rabbia F, et al. Therapeutic drug monitoring-guided definition of adherence profiles in resistant hypertension and identification of predictors of poor adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Nov;84(11):2535-2543. doi: 10.1111/bcp.13706.
18. Seleznev S, Shchulkin A, Mylnikov P, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Arterial Hypertension. *J Pers Med*. 2023 May 11;13(5):815. doi: 10.3390/jpm13050815.
19. Sutherland JJ, Morrison RD, McNaughton CD, et al. Assessment of Patient Medication Adherence, Medical Record Accuracy, and Medication Blood Concentrations for Prescription and Over-the-Counter Medications. *JAMA Netw Open*. 2018 Nov 2;1(7):e184196. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4196.
20. Ates HC, Roberts JA, Lipman J, et al. On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends Biotechnol*. 2020 Nov;38(11):1262-1277. doi: 10.1016/j.tibtech.2020.03.001.
21. Groenland EH, van Kleef MEAM, Bots ML, et al. Plasma Trough Concentrations of Antihypertensive Drugs for the Assessment of Treatment Adherence: A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021 Jan;77(1):85-93. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16061.
22. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003 Feb 19;289(7):871-8. doi: 10.1001/jama.289.7.871.
23. Sandberg A, Abrahamsson B, Svenheden A, et al. Steady-state bioavailability and day-to-day variability of a multiple-unit (CR/ZOK) and a single-unit (OROS) delivery system of metoprolol after once-daily dosing. *Pharm Res*. 1993 Jan;10(1):28-34. doi: 10.1023/a:1018960626925.