

# Почему мы боимся назначать бета-адреноблокаторы при артериальной гипертензии?

А.Д. Радченко

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, бета-адреноблокаторы

До недавнего времени назначение  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) пациентам с артериальной гипертензией (АГ) не вызывало никаких критических замечаний. Они входили в пятерку классов антигипертензивных препаратов (АГП), рекомендованных в качестве терапии первой линии. С течением времени их, наряду с диуретиками, стали относить к так называемым старым или традиционным средствам, с которыми сравнивали эффективность так называемых новых АГП (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция (АК), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)) [4, 10, 19, 43]. В 2011 г. вышли британские рекомендации Национального института здоровья и социального совершенства (National Institute for Health and Care Excellence – NICE), в которых  $\beta$ -АБ исключили из препаратов первого ряда для лечения АГ, что вызвало многочисленные дискуссии [61]. Согласно этим рекомендациям, лечение пациентов с АГ следует начинать или с ИАПФ, или с АК, затем их комбинировать и добавлять диуретики, а только после этого могут назначаться  $\beta$ -АБ. При этом приводится много аргументов против  $\beta$ -АБ, которые не всегда являются оправданными и мешают обычному врачу-практику правильно ориентироваться в выборе антигипертензивного лечения. В то же время, рекомендации Украинской ассоциации кардиологов, Европейского общества кардиологов 2007 г. и их пересмотр 2009 г. оставили  $\beta$ -АБ как препараты первого ряда в лечении АГ [6–8, 71]. Статья посвящена обзору

и анализу данных об эффективности и «неэффективности»  $\beta$ -АБ в лечении больных АГ.

Основными показаниями в кардиологии для назначения  $\beta$ -АБ являются: АГ, в том числе вторичная (ренопаренхиматозная, гипертиреозидизм, у беременных и др.), сердечная недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), аритмии (экстрасистолия, фибрилляция предсердий и др.), синдром удлиненного интервала QT [2, 66, 76]. Кроме того, возможно применение  $\beta$ -АБ при вегетативных кризах, пролапсе митрального клапана, абстинентном синдроме, гипертрофической кардиомиопатии, мигрени, аневризме аорты, синдроме Марфана. Появились также недавно и результаты исследований, в которых указывалось, что у женщин с раком молочной железы, принимавших  $\beta$ -АБ, реже возникают метастазы, чем у женщин, не принимавших  $\beta$ -АБ [49]. Так, в американском исследовании, включавшем 1400 женщин, прооперированных и прошедших курс химиотерапии по поводу рака молочной железы, 3-летняя выживаемость без раковых событий составила 87 % в группе принимавших  $\beta$ -АБ (в основном атенолол или метопролол) по поводу сердечно-сосудистых проблем, по сравнению с 77 % в группе не принимавших  $\beta$ -АБ. При этом разница сохранялась и после стандартизации пациентов по возрасту, полу, наличию сахарного диабета (СД). Подобные же результаты были получены и в британском исследовании. Авторы далеки от того, чтобы делать какие-то фундаментальные выводы, но дальнейшие исследования в этом направлении продолжаются, и если положи-

Радченко Ганна Дмитрівна, д. мед. н., провід. наук. співр.  
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.

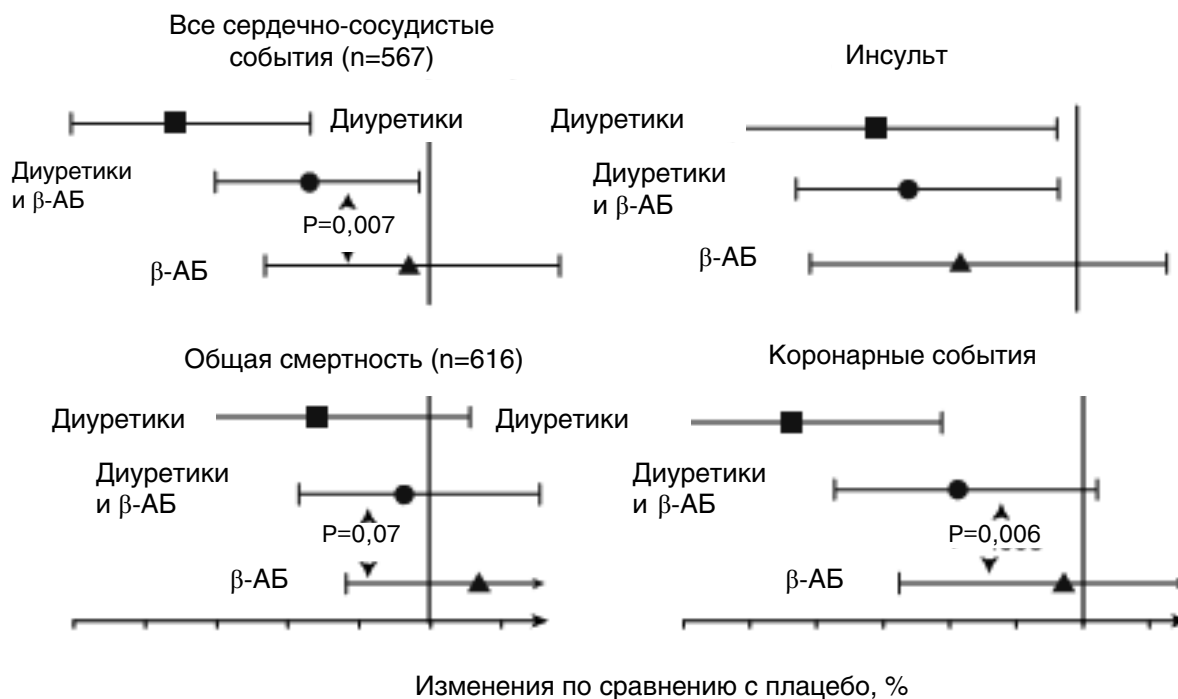
тельное влияние  $\beta$ -АБ подтвердится, то это будет новый недорогой и безопасный путь повышения эффективности лечения рака молочной железы.

Причин, по которым возникли ограничения в использовании  $\beta$ -АБ, несколько: во-первых, появились данные метаанализов, в которых показано, что  $\beta$ -АБ хуже, чем другие АГП, уменьшают частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений; во-вторых, считается, что  $\beta$ -АБ не снижают центральное АД и не влияют на жесткость артерий; в-третьих, под влиянием  $\beta$ -АБ нарушается липидный и углеводный обмен; в-четвертых,  $\beta$ -АБ не защищают органы-мишени; в-пятых,  $\beta$ -АБ вызывают побочные явления, которые могут влиять на качество жизни пациентов с АГ. Рассмотрим все эти причины более подробно.

**Бета-адреноблокаторы не влияют на частоту развития сердечно-сосудистых событий?**

В 1998 г. F. Messerli и соавторы публикуют метаанализ, в котором указывают, что  $\beta$ -АБ не эффективны у пожилых пациентов в предупреждении сердечно-сосудистых событий, и положи-

тельный эффект на прогноз возможен лишь при сочетании с диуретиками [80]. Результаты метаанализа основывались, в основном, на данных исследования MRC (рис. 1) [68]. После этого метаанализа F. Messerli и соавторы опубликовали несколько статей и комментариев в поддержку своего заключения, что  $\beta$ -АБ не должны назначаться, по-крайней мере, пожилым пациентам [15, 78, 79, 81]. А в 2009 г. появляется очередной метаанализ F. Messerli и соавторов об увеличении риска возникновения СД на фоне терапии диуретиками и  $\beta$ -АБ. Согласно этому метаанализу,  $\beta$ -АБ увеличивают риск возникновения СД на 44 % по сравнению с плацебо и на 31 % по сравнению с другими АГП, что подтвердило данные предшествовавшего ему метаанализа W. Elliott и P. Meyer, в котором авторы показали достоверное увеличение риска развития СД на фоне приема  $\beta$ -АБ на 25 % [27]. В этом же метаанализе F. Messerli была проведена оценка влияния  $\beta$ -АБ на частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Оказалось, что  $\beta$ -АБ достоверно не влияли ни на общую, ни на сердечно-сосудистую смертность, ни на частоту развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с



Lever A., Brennan P. MRC trial in elderly hypertensives // High Blood Press.– 1992.– Vol. 1.– P. 132–137

Рис. 1. Частота развития сердечно-сосудистых событий и смертность у пациентов пожилого возраста в исследовании MRC.

Таблица 1

Относительный риск влияния различных АГП на частоту возникновения событий\*

События	Тиазидные диуретики	АК	β-АБ	ИАПФ/сартаны
Нестабильная стенокардия	0,983	0,881	0,984	0,970
ИМ	0,780	0,796	0,855	0,816
СД	0,965	0,806	1,137	0,720
Инсульт	0,690	0,656	0,851	0,731
СН	0,530	0,731	0,761	0,642
Смерть	0,910	0,883	0,939	0,902

**Примечание.** \* Адаптировано из NICE/BHS. Clinical guideline 34: hypertension. Management of hypertension in adults in primary care: partial update. <http://www.nice.org.uk/CG034guidance> [accessed 10 March 2007]. < 1 – положительное влияние, 1 – отсутствие влияния, > 1 – негативное влияние.

другими АГП. Авторы сделали выводы, что β-АБ отрицательно влияют на метаболизм и бесполезны в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений.

Британские исследователи провели в 2007 г. анализ эффективность – стоимость, где указывают, что β-АБ умеренно эффективны в предупреждении негативных событий, а по стоимости дороже диуретиков [129]. ИАПФ и АК обеспечивают высокую эффективность, но имеют высокую стоимость. Диуретики обладают высокой эффективностью и очень низкой стоимостью. На основании этого фармако-экономического анализа сделаны выводы о том, что АГТ должна, прежде всего, включать ИАПФ, АК и диуретики, что легло в основу рекомендаций NICE 2011 г., в которых β-АБ стали препаратами третьей–четвертой линии для лечения АГ [61]. Примечательно, что в данном анализе негативное влияние β-АБ проявлялось только лишь увеличением частоты возникновения СД (табл. 1).

Наконец, в октябре 2012 г. в журнале Американской медицинской ассоциации S. Bangalore и соавторы публикуют результаты исследования Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH), в котором ставится под сомнение использование β-АБ даже уже у пациентов с ИБС без СН [50]. Данное исследование представляет собой реестр 44 708 пациентов, из которых 14 043 (31 %) имели в прошлом ИМ, 12 012 (27 %) – документированную ИБС, но без ИМ в анамнезе и 18 653 (42 %) имели только факторы риска. Оказалось, что в частоте развития событий не было различий между группами принимавших и не принимав-

ших β-АБ в подгруппах с ИБС, а у пациентов с наличием только факторов риска частота осложнений была даже выше на фоне приема β-АБ. Исследователи заключили: возможно, не нужно длительно принимать β-АБ после ИМ и нужны дальнейшие исследования по выяснению длительности приема; возможно, нет необходимости назначать β-АБ пациентам с хронической ИБС без ИМ в анамнезе, если их хорошо пролечили инвазивно (аортокоронарное шунтирование или перкутанная транслюминальная ангиопластика).

Наряду с отрицательными публикуется ряд положительных метаанализов в поддержку β-АБ. Так, в 2004 г. J.M. Edelman и соавторы в своем открытом письме отмечают, что по сравнению с плацебо β-АБ снижают риск развития инсульта на 34 % [26]. Иными словами, лучше лечить АГ с помощью β-АБ, чем не лечить вообще [113].

Значительно уменьшились высказывания против β-АБ после публикации метаанализа VPLTT 2000 г. и наибольшего метаанализа 2009 г. по сравнению различных АГП, включавшего 147 исследований и 958 000 пациентов [65, 85]. В последнем указывалось, что все классы одинаково снижают риск развития осложнений при одинаковом снижении АД [65]. Бета-АБ имеют преимущества в предупреждении коронарных событий у больных ИБС – снижение риска на 29 % по сравнению с 15 % на фоне других АГП. Положительный эффект β-АБ был ограничен несколькими годами после ИМ – на 31 % снижался риск у лиц, недавно перенесших ИМ, по сравнению с 13 % у лиц с ИБС, но без недавнего ИМ (рис. 2). При исключении исследований, в которых изучали β-АБ у больных ИБС, оказалось, что снижение систолического АД (САД) / диастолического АД (ДАД) на 10/5 мм рт. ст. на фоне всех АГП приводит к снижению риска коронарных событий на 22 % и инсульта – на 41 %, что было сопоставимо с расчетами по ожидаемому снижению риска (25 и 36 % соответственно для коронарных событий и инсульта) и свидетельствовало о роли именно снижения АД в предупреждении осложнений. При этом β-АБ сохраняли достоверное влияние на снижение частоты развития инсульта (рис. 3). АК оказались более эффективными в предупреждении инсульта и менее эффективными в предупреждении СН [65].

Среди основных выводов данного метаанализа: действительно β-АБ имеют специфиче-

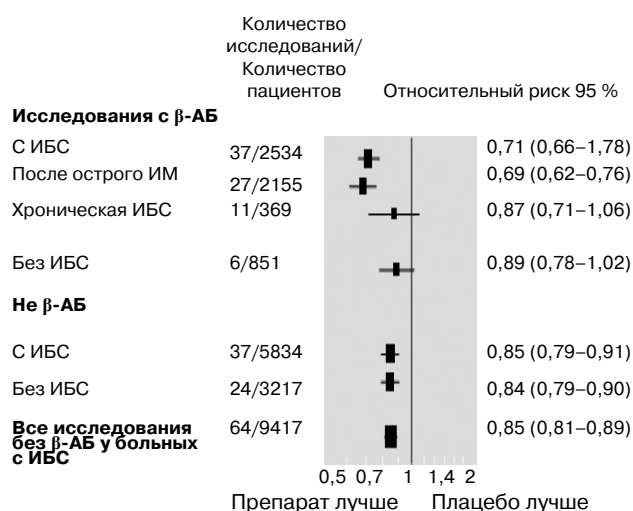


Рис. 2. Относительный риск коронарных событий на фоне лечения β-АБ и другими АГП. Адаптировано по М. Law и соавт.

ское положительное влияние у пациентов с ИБС, недавно перенесших ИМ; снижение относительного риска осложнений одинаково у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них, но абсолютный риск больше у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием; именно фактом снижения АД объясняется превентивный эффект АГП, за исключением специфического влияния β-АБ при ИБС. Таким образом, этот метаанализ подтвердил то, что от β-АБ оказываться не надо, они обладают сердечно-сосу-

дистым защитным действием и имеют дополнительные преимущества при назначении больным ИБС после ИМ.

Еще одним интересным аспектом споров о влиянии β-АБ на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений стала теория о том, что, возможно, недостаточная эффективность характерна лишь для одного представителя этой группы – атенолола, который наиболее часто изучали в клинических исследованиях [90]. Так, В. Carlberg и соавторы провели метаанализ, который включал пациентов в возрасте 52–70 лет со средним сроком наблюдения 4,6 года [20]. При сравнении атенолола с плацебо (4 исследования, 6825 пациентов) не было различий по общей смертности (относительный риск (ОР) 1,01, доверительный интервал (ДИ) 0,89–1,15), сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,99, ДИ 0,83–1,18), ИМ (ОР 0,99, ДИ 0,83–1,19) и инсульту (ОР 0,85, ДИ 0,72–1,01). При сравнении с другой АГП (5 исследований, 17 671 пациентов), несмотря на эквивалентное снижение АД, лечение атенололом ассоциировалось с более высокой общей смертностью (ОР 1,13, ДИ 1,02–1,25), сердечно-сосудистой смертностью (ОР 1,16, ДИ 1,00–1,34) и большей частотой инсульта (ОР 1,30, ДИ 1,12–1,50). В дальнейшем, L. Lindholm и соавторы провели более обширный метаанализ, включавший данные обследования 10 5951 пациентов [69]. В целом, β-АБ уступали другим АГП в предупреждении инсульта (ОР 1,16, ДИ 1,04–1,30), но результаты

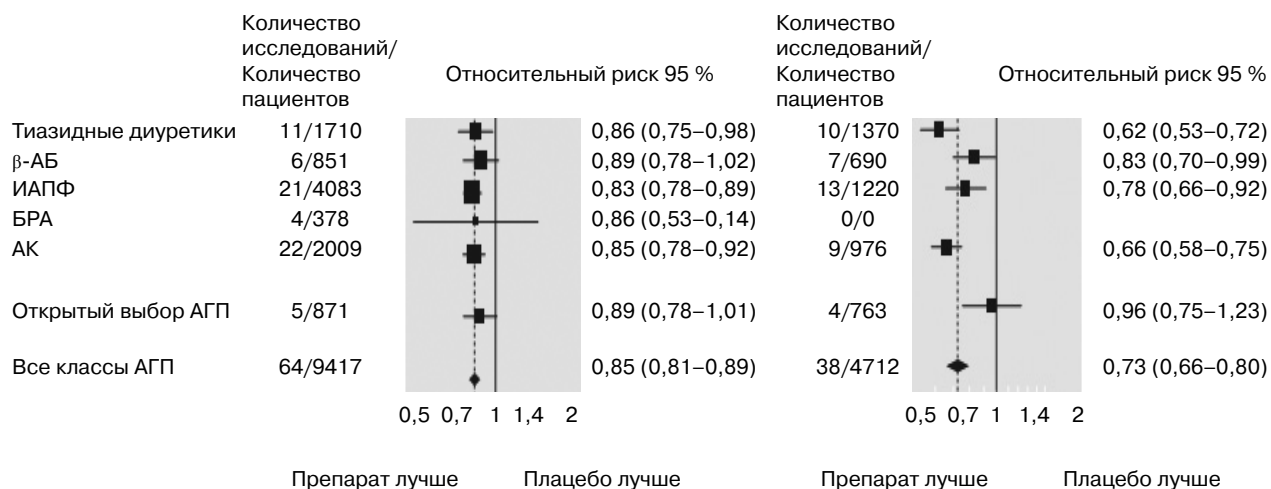


Рис. 3. Относительный риск коронарных событий и инсульта на фоне лечения различными классами АГП по сравнению с плацебо (исключены исследования, в которых β-АБ назначали пациентам с ИБС). Адаптировано по М. Law и соавт. В отсутствие ИБС β-АБ достоверно снижали риск коронарных событий, однако достоверно и не хуже, чем ИАПФ, снижали риск развития инсульта.

Таблица 2

Вероятность возникновения инсульта и инфаркта миокарда, общей смерти у пациентов с артериальной гипертензией

Событие	ОР (95 % ДИ) β-АБ по сравнению с другими АГП
Инсульт	
Атенолол	1,26 (1,15–1,38)
Другие β-АБ	1,20 (0,30–4,71)
ИМ	
Атенолол	1,05 (0,91–1,21)
Другие β-АБ	0,86 (0,67–1,11)
Общая смертность	
Атенолол	1,08 (1,02–1,14)
Другие β-АБ	0,89 (0,70–1,12)

были различными для атенолола и других β-АБ (табл. 2). У пациентов, принимавших атенолол, отмечали достоверно, по сравнению с другими АГП, бóльшую общую смертность и частоту развития инсульта, а для других β-АБ достоверных отличий с другими АГП не обнаружили. Иными словами, если β-АБ не является атенололом, то различий, по сравнению с другими классами АГП, в его превентивном действии нет.

В 2012 г. опубликован последний метаанализ экспертов Cochrane Collaboration (табл. 3), согласно которому по сравнению с плацебо β-АБ достоверно снижают только на 20 % риск инсульта и на 12 % – сердечно-сосудистую заболеваемость [132]. При назначении атенолола или пропранолола достоверно увеличивается

Таблица 3

Сравнение эффективности β-АБ с плацебо и другими классами АГП\*

Событие, группа сравнения	Количество исследований	Количество участников	ОР (95 % ДИ)
Плацебо или отсутствие лечения			
Общая смертность	4	23 613	0,99 (0,88–1,11)
Коронарные события	4	23 613	0,93 (0,81–1,07)
Инсульт	4	23 613	0,80 (0,66–0,96)*
ССС	4	23 613	0,93 (0,80–1,09)
ССЗ	4	23 613	0,88 (0,79–0,97)
Отмена из-за побочных явлений	3		
Оксипренолол	1	6357	0,95 (0,87–1,04)
Атенолол или пропранолол	2	16 372	6,35 (3,94–10,22)
Диуретики			
Общая смертность	5	18 241	1,04 (0,91–1,19)
Коронарные события	4	18 135	1,12 (0,82–1,54)
< 65 лет	3	15 952	0,97 (0,81–1,17)
> 65 лет	1	2183	1,63 (1,15–2,32)
Инсульт	4	18 135	1,17 (0,65–2,09)
Кардиоселективные	3	9435	0,92 (0,55–1,54)
Неселективные	1	8700	2,28 (1,31–3,95)
ССС	3	17 452	1,09 (0,90–1,32)
ССЗ	4	18 135	1,13 (0,99–1,28)
Отмена из-за побочных явлений	3	11 566	1,69 (0,95–3,00)
АК			
Общая смертность	4	44 825	1,07 (1,00–1,14)
Коронарные события	3	44 167	1,05 (0,96–1,15)
Инсульт	3	44 167	1,24 (1,11–1,40)
ССС	4	44 825	1,15 (0,92–1,46)
ССЗ	2	19 915	1,18 (1,08–1,29)
Отмена из-за побочных явлений	2	21 591	1,20 (0,71–2,04)
Блокаторы РАС			
Общая смертность	3	10 828	1,10 (0,98–1,24)
Коронарные события	2	9951	0,90 (0,76–1,06)
Инсульт	2	9951	1,30 (1,11–1,53)
ССС	3	10 828	1,09 (0,92–1,29)
ССЗ	3	10 828	1,00 (0,72–1,38)
ИАПФ	2	1635	0,81 (0,63–1,04)
БРА	1	9193	1,16 (1,04–1,30)
Отмена из-за побочных явлений	2	9951	1,41 (1,29–1,54)

**Примечание.** \* Адаптировано из метаанализа Cochrane Collaboration, 2012. СССР – сердечно-сосудистая смертность; ССЗ – сердечно-сосудистая заболеваемость; РАС – ренин-ангиотензиновая система.

частота отмен из-за побочных реакций. Однако при этом по сравнению с диуретиками существенных достоверных отличий не было, только у пациентов в возрасте старше 65 лет наблюдали на 63 % бóльшую частоту коронарных событий, и при приеме неселективных  $\beta$ -АБ в 2,28 раза была выше частота инсультов. По сравнению с АК, при назначении  $\beta$ -АБ достоверно были выше на 7 % общая смертность, на 24 % – частота инсульта и на 18 % – сердечно-сосудистая заболеваемость. По сравнению с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы частота инсульта была выше на 30 %, а частота отмен – на 41 %. При этом, по сравнению с БРА, достоверно (на 16 %) была выше сердечно-сосудистая заболеваемость, а по сравнению с ИАПФ она была недостоверно, но все же ниже на 19 %.

Авторы данного метаанализа сделали заключение, что  $\beta$ -АБ обладают умеренным положительным эффектом относительно снижения частоты инсультов, но не общей смертности или коронарных событий, и по влиянию на некоторые события уступают АК и блокаторам ренин-ангиотензиновой системы. Очень мало данных об эффективности  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами, благодаря которым влияние на прогноз может отличаться от других  $\beta$ -АБ. В дальнейшем нужны рандомизированные клинические исследования у пациентов с АГ (без ИБС) по оценке влияния  $\beta$ -АБ на все конечные точки по сравнению с другими классами АГП, по сравнению  $\beta$ -АБ между собой (с вазодилатирующим эффектом и без него) и по оценке у пожилых и молодых лиц.

Суммируя вышесказанное о влиянии  $\beta$ -АБ на частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений, следует отметить, что большинство рассуждений об отрицательном эффекте  $\beta$ -АБ основывается на данных метаанализов. А метаанализ – это не проспективное рандомизированное исследование, в котором четко устанавливают, влияет или не влияет, а лишь анализ, который помогает спланировать направления дальнейших исследований. Поэтому нельзя его результаты воспринимать как бесспорный факт. Однако, со слов самого F. Messerli: «Метаанализ – это как тушеная рыба: не имеет значения, как много свежих морепродуктов вы добавляете, одна испорченная рыба сделает это блюдо вонючим» [77]. Или, в русской вариации, метаанализ – это «ложка дегтя в бочке с медом». То есть, метаанализ занимает маленькое место

в доказательной базе, и его результаты однозначно не доказывают отрицательного эффекта, но впечатление портят, и это заставляет врачей относиться с осторожностью к назначению  $\beta$ -АБ. В большинстве прямых сравнительных исследований  $\beta$ -АБ не уступали по влиянию на частоту осложнений другим АГП, за исключением исследований LIFE и ASCOT, в которых лечение на основе атенолола (в виде монотерапии или в комбинации с диуретиком) уступало по влиянию на частоту развития сердечно-сосудистых событий препаратам сравнения. При этом наряду с отрицательным метаболическим эффектом, при одинаковом снижении офисного АД, отмечали меньшее влияние атенолола на пульсовое (ПАД) и центральное АД, то есть в основе разницы лежал все тот же гемодинамический фактор – если препараты меньше снижают АД (не имеет значение какое – офисное, центральное, пульсовое, среднесуточное), то у них будет отмечаться меньшее влияние на прогноз.

Поэтому, *нужно не отказываться от  $\beta$ -АБ, а использовать более широко дополнительные критерии оценки антигипертензивного эффекта – контроль центрального, среднесуточного АД и снижение вариабельности АД. И если этот эффект недостаточный, то искать пути его усиления. Кроме того, как будет показано ниже, существуют  $\beta$ -АБ с дополнительным вазодилатирующим эффектом, которые отличаются от атенолола по влиянию на центральное АД и по метаболическим эффектам. Если же у пациента АГ сочетается с ИБС, СН, систолической дисфункцией, нарушениями ритма, то нет ни единого метаанализа или исследования, которые бы показали, что  $\beta$ -АБ назначать в этой ситуации не надо.*

### **Бета-адреноблокаторы не влияют на центральное артериальное давление и жесткость артерий?**

В последнее время появилось много исследований и рассуждений о существовании разницы между АД на плечевой артерии и в аорте. В популяционном исследовании STRONG было показано, что именно центральное АД имеет большее прогностическое значение: увеличение центрального ПАД на 10 мм рт. ст. приводит к достоверному увеличению риска осложнений на 23 %, в то время как увеличение ПАД на плечевой артерии на те же 10 мм рт. ст. недостоверно ассоциируется с увеличением осложнений на

12 % [102]. В исследовании ASCOT было продемонстрировано, что разные препараты при одинаковом снижении АД на плечевой артерии по-разному снижают центральное АД [130]. Рассмотрим подробнее, почему это так.

На рис. 4 представлена схема распространения пульсовой волны от сердца на периферию и обратно. Когда сердце выбрасывает кровь в аорту, она растягивается, появляется прямая пульсовая волна, которая распространяется по направлению от сердца (на рисунке она представляет график изменения АД в виде черной пунктирной линии). На определенном участке (место изгиба артерий, сужения, спазма, артериолы) эта пульсовая волна отражается и начинает идти в обратном направлении. Появляется так называемая отраженная пульсовая волна (на рисунке – светлая пунктирная линия). В каком бы месте мы ни стали регистрировать изменение АД, оно бы представляло собой сумму АД прямой и отраженной пульсовых волн (на рисунке – сплошная черная линия). Встреча пульсовых волн может проис-

ходить в диастолу (левая сторона рисунка), а может происходить в систолу (правая сторона рисунка). Если говорить об аорте, то в норме у молодых лиц пульсовые волны встречаются в диастолу, и САД определяется лишь сердечным выбросом. За счет вклада отраженной пульсовой волны увеличивается ДАД, что способствует поддержанию коронарного кровотока. Однако бывают ситуации, когда пульсовые волны встречаются в систолу. Это возможно при более проксимальном отражении пульсовой волны, при увеличении скорости распространения пульсовой волны и при удлинении систолы. Происходит суммация пульсовых волн в систолу, и САД увеличивается на величину, которую вносит отраженная пульсовая волна и которая носит название давление прироста (рис. 5). При этом на сердце будет приходиться дополнительная нагрузка вследствие такого увеличения уровня САД. Если давление прироста соотнести к ПАД и выразить в процентах, то получаем индекс прироста. ДАД при этом снижается. Чем дальше от сердца расположена точка регистра-

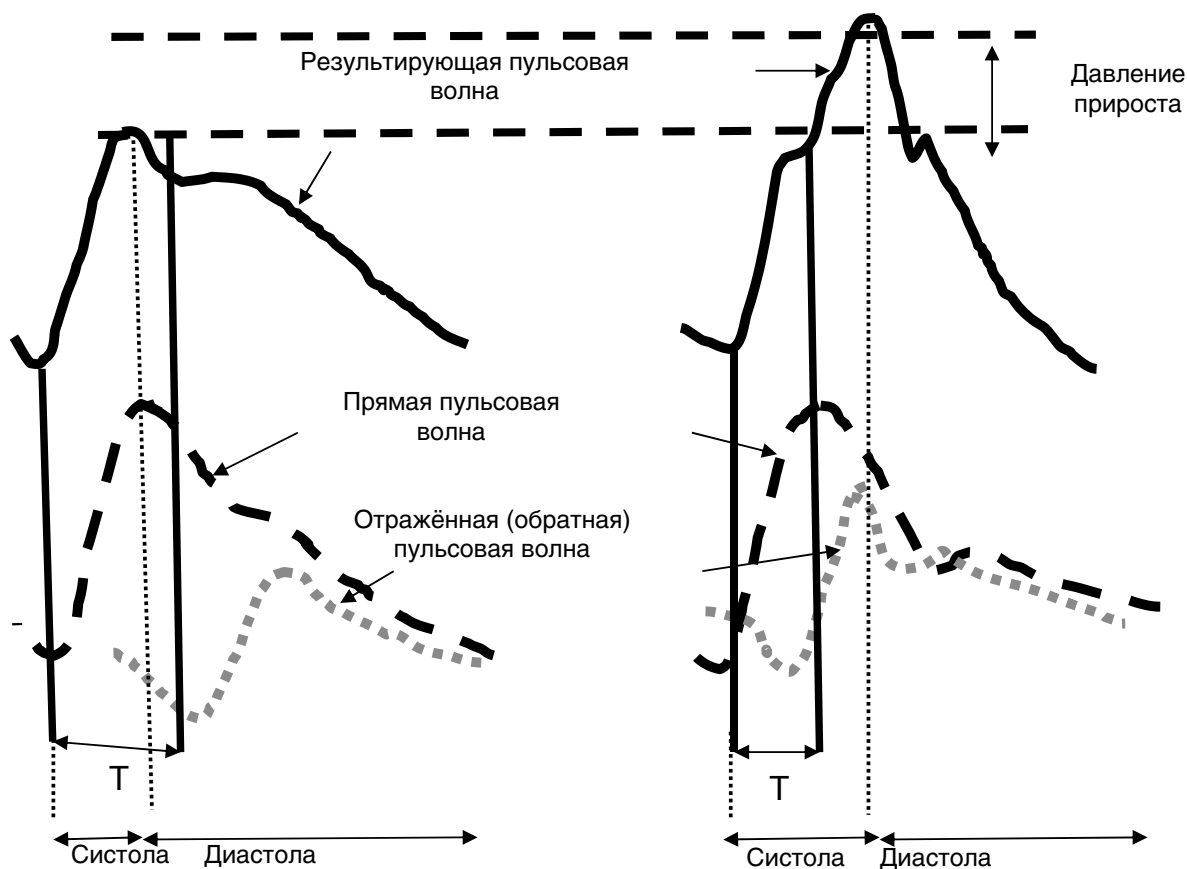


Рис. 4. Схематическое изображение распространения пульсовой волны от сердца на периферию и обратно. Т – время от начала распространения пульсовой волны до ее возврата.

ции, тем раньше встречаются пульсовые волны и тем выше САД и ниже ДАД. Поэтому на плечевой артерии, в отличие от аорты, САД и ПАД выше, а ДАД ниже. Центральное (аортальное) САД (цСАД) может отличаться от САД, которое было измерено на плечевой артерии на величину от 1 до 33 мм рт. ст. [83, 108]. При этом из-за суммации (в литературе она имеет название амплификации) у молодых и высоких людей уровень периферического САД может быть выше нормы, тогда как центральное САД может быть нормальным [128]. Это может привести к гипердиагностике АГ и повлиять на выбор профессии или дальнейшую карьеру молодых людей. У людей пожилого возраста, наоборот, степень снижения АД на плечевой артерии под влиянием терапии может не совпадать со снижением центрального АД. При одинаковом достигнутом уровне АД на плечевой артерии цСАД может значительно отличаться, что приводит к недооценке сердечно-сосудистого риска при сохранении цСАД высоким. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в основном связана со структурой стенок артерий и средним АД (давление растягивания).

Индекс прироста зависит от трех факторов: от интенсивности (амплитуды) отраженной волны, от времени отражения пульсовой волны, от длительности изгнания крови из желудочков

(см. рис. 5). Амплитуда отраженной волны связана с тонусом периферических артерий: чем он больше, тем амплитуда выше. Поэтому препараты, которые вызывают периферический спазм артерий, способствуют увеличению амплитуды отраженной волны и увеличивают давление прироста. Время отражения пульсовой волны зависит, с одной стороны, от СРПВ, с другой – от места отражения. СРПВ зависит от среднего АД и от свойств стенки артерий: чем выше АД, тем меньше способность стенок к растягиванию, тем выше СРПВ. Чем жестче сосудистая стенка, тем СРПВ выше. Поэтому у лиц пожилого возраста и людей с заболеваниями, приводящими к изменению свойств стенки сосуда (СД, атеросклероз, АГ, почечная недостаточность и др.), как правило, индекс прироста высокий и цСАД выше. Кроме того, время отражения зависит от места отражения – чем оно ближе к сердцу, тем быстрее встречаются пульсовые волны. Место отражения может также изменяться при наличии периферического спазма. Бета-АБ с вазодилатирующим эффектом, наоборот, смещают точку отражения дистальнее, тем самым увеличивая время отражения.

Важным фактором, который играет роль в увеличении индекса прироста, является длительность изгнания крови из желудочков. При

$$AIx = P_2 - P_1 / PP$$

(– у молодых; + у пожилых)

- AIx зависит:
- от интенсивности отражения пульсовой волны
  - от времени отражения пульсовой волны
  - от длительности изгнания крови из желудочков

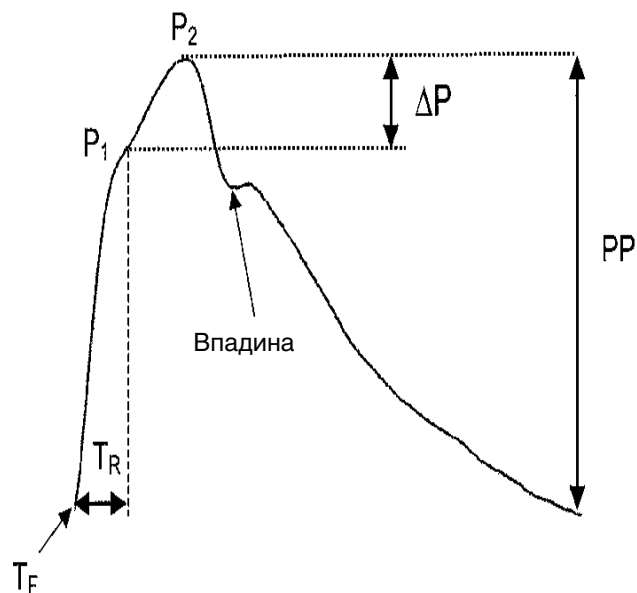


Рис. 5. Пульсовое артериальное давление и индекс прироста. AIx – индекс прироста. P<sub>2</sub> – САД, P<sub>1</sub> – максимальное давление прямой пульсовой волны. PP – пульсовое АД.



удлинении систолы, даже при мало измененных свойствах артерий, пульсовые волны успевают встретиться раньше (в систолу), что приводит к увеличению центрального АД. Систола может удлиниться под влиянием препаратов, которые замедляют частоту сокращений сердца (ЧСС). Это и стало одним из главных объяснений, почему  $\beta$ -АБ меньше снижают  $\Delta$ САД. Уменьшение ЧСС, согласно исследованию ASCOT, на 10 в 1 мин обеспечивает повышение  $\Delta$ САД на 3 мм рт. ст., а индекса прироста (AIx) на 2,5 % [130, 131].

Таким образом, причинами негативного влияния  $\beta$ -АБ на центральное АД являются: уменьшение ЧСС, которое приводит к удлинению систолы, и отраженная пульсовая волна возвращается в систолу, суммируется с прямой волной и увеличивает  $\Delta$ САД; периферический вазоспазм и смещение точки отражения пульсовой волны более проксимально, что способствует более раннему возвращению пульсовой волны и, кроме того, повышение резистивности сосудов увеличивает амплитуду отраженной пульсовой волны. При этом необходимо учитывать и то, что согласно закону Пуазеля, АД определяется:

$$\text{АД} = \text{сердечный выброс} \times \text{периферическое сопротивление},$$

где сердечный выброс = ударный объем  $\times$  ЧСС.

Когда ЧСС снижается под влиянием терапии, среднее АД поддерживается за счет увеличения ударного объема. Этот феномен часто наблюдают у пациентов с полной атриовентрикулярной блокадой. У более молодых пациентов с эластичными емкостными сосудами повышение ударного объема не вызывает существенного увеличения АД, ведь емкостные сосуды (аорта) способны значительно растягиваться; кроме того, периферические сосуды дилатируются, уменьшая сопротивление и снижая АД. У лиц более старшего возраста и пациентов с АГ или атеросклерозом уменьшение ЧСС также приводит к увеличению ударного объема, но оно не компенсируется растягиванием емкостных сосудов (из-за возрастных и патологических изменений в стенках), что приводит к увеличению центрального САД и ПАД. Подтверждением отрицательного влияния  $\beta$ -АБ на давление прироста являются результаты метаанализа Н. Charlotte и соавторов, в котором продемонстрировано, что  $\beta$ -АБ – единственный класс АГП, который ассоциируется с

увеличением индекса прироста по сравнению с плацебо [21].

То, что именно замедление ЧСС играет ведущую роль в недостаточном снижении центрального АД на фоне терапии  $\beta$ -АБ, было показано в исследовании ASCOT, в котором четко продемонстрировали связь между ЧСС и центральным АД и исчезновение различий по уровню центрального АД между группами лечения на основе амлодипина и атенолола после стандартизации по ЧСС: 125,5 (124,7–126,3) и 121,2 (120,5–121,9) мм рт. ст. ( $P < 0,001$ ) соответственно при применении атенолола и амлодипина до стандартизации и 123,9 (123,1–124,6) и 122,8 (122,1–123,6) мм рт. ст. (недостаточно) после стандартизации [130].

Существуют данные, что не все препараты, замедляющие ЧСС, негативно влияют на индекс прироста. Так, в исследовании Y. Matsui и соавторов под влиянием лечения комбинацией олмесартана и азелнидипина наблюдали более выраженное снижение  $\Delta$ САД при большем снижении ЧСС по сравнению с комбинацией олмесартана и гидрохлоротиазида [74]. Авторы объясняли это более выраженным положительным влиянием первой комбинации на периферическое сопротивление и СРПВ. То есть, возможно, существуют дополнительные положительные эффекты АГП (влияние на эластические свойства емкостных сосудов и функцию эндотелия, уменьшение периферического вазоспазма), которые нивелируют эффект уменьшения ЧСС.

Такими дополнительными положительными эффектами могут обладать  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами. Некоторые исследования говорят о том, что небиволол и карведилол более эффективны в снижении  $\Delta$ САД, чем представители данной группы, но без таких свойств [98]. Так, в исследовании COMET карведилол способствовал снижению центрального АД в среднем на 8,82 мм рт. ст., в то время как метопролол тартрат его увеличивал на 15,37 мм рт. ст. у больных с СН. При изучении атенолола, небиволола или карведилола и БРА было установлено положительное влияние сартанов и  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами, но не атенолола, на индекс прироста и центральное АД [97]. При этом отмечали достоверно меньшее влияние  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами на ЧСС, по сравнению с атенололом. Такие же данные о положительном влиянии карведилола (рис. 6) были получены и в исследова-

нии К. Niren и соавторов, в котором атенолол увеличивал индекс прироста, а карведилол его достоверно снижал [87]. После стандартизации к ЧСС 75 в 1 мин оказалось, что карведилол достоверно превосходил атенолол в снижении индекса прироста, но и атенолол не увеличивал его величину. Авторы в своей статье указывали, что снижение ЧСС на каждые 10 сокращений в 1 мин от 75 приводит к увеличению индекса прироста на 3,2 %. Поэтому, чем меньше замедление ЧСС, тем больше снижается центральное АД, и наоборот. Недостаточно изученным остается вопрос о влиянии комбинации β-АБ с вазодилатирующими АГП, например АК. Возможно, такая комбинация, также как и β-АБ с вазодилатирующими свойствами, будет в большей степени способствовать снижению центрального АД.

Очень часто центральное давление путают с понятием жесткости артерий, что неправильно. Золотой стандарт для оценки степени жесткости артерий – определение СРПВ. Центральное АД может зависеть от СРПВ: при большей СРПВ пульсовая волна возвращается с периферии к сердцу быстрее, в систолу, что обуславливает увеличение цСАД и нагрузки на сердце. Поэтому уменьшение СРПВ должно ассоциироваться с уменьшением цСАД. Согласно данным последнего метаанализа (рис. 7) все АГП практически одинаково снижают СРПВ при длительном эффективном лечении [91]. По степени снижения СРПВ β-АБ достоверно не уступают ни АК, ни диуретикам, ни ИАПФ. Поэтому, если β-АБ хоро-

шо снижает АД (достигается целевой уровень), то они положительно влияют и на жесткость артерий.

Таким образом, β-АБ с вазодилатирующими свойствами оказывают более благоприятное воздействие на давление прироста и в большей мере снижают центральное АД, чем β-АБ, не обладающие данными свойствами. Эффект связан, прежде всего, с меньшим снижением ЧСС, со снижением периферического сопротивления и СРПВ. Все β-АБ при эффективном снижении АД улучшают эластические свойства артерий.

### Бета-адреноблокаторы нарушают липидный и углеводный обмен?

О негативном метаболическом действии β-АБ врачи учат еще на курсе фармакологии в медицинском институте. С тех времен обычно остается в памяти, что β-АБ нельзя назначать пациентам с СД, и это в дальнейшем отражается и на практической деятельности врачей. Рассмотрим, так ли это. Основные механизмы влияния β-АБ на метаболизм глюкозы и липидов представлены в табл. 4 [3, 107].

Наиболее часто негативное влияние β-АБ опосредуется их гемодинамическими эффектами. В норме скелетные мышцы являются основными потребителями глюкозы и, если нарушено их кровоснабжение (а это возможно, если β-АБ вызывает периферический вазоспазм), то они глюкозу не усваивают и уровень ее в крови повышается. Кроме того, обычно инсулин вызы-

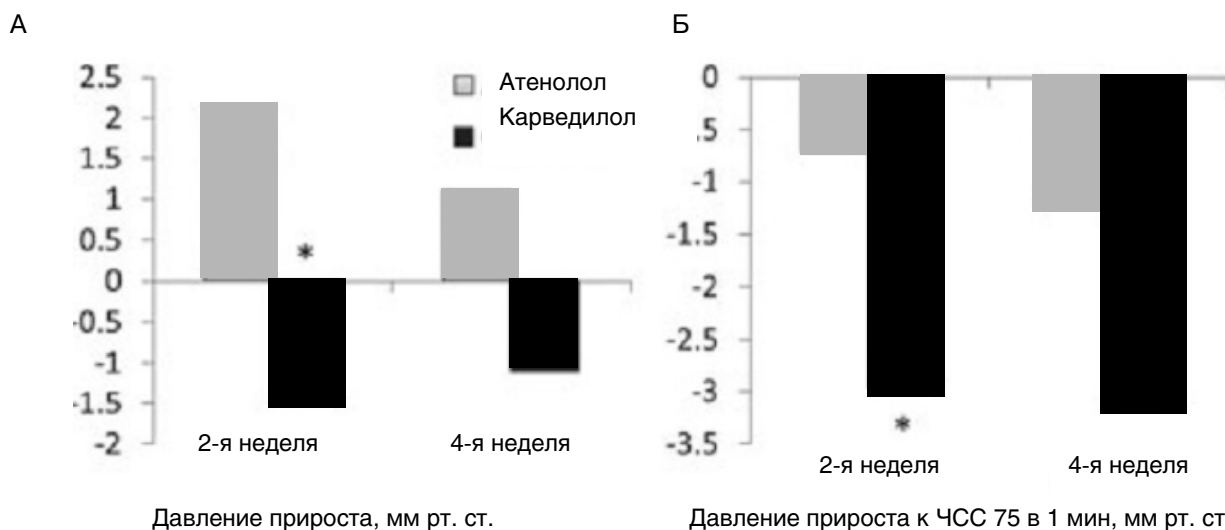


Рис. 6. Изменение давления прироста на фоне лечения атенололом и карведилолом: без стандартизации (А); после стандартизации к ЧСС 75 в 1 мин (Б). Адаптировано по К. Niren и соавт.

Таблица 4

Механизмы влияния  $\beta$ -АБ на метаболизм глюкозы и липидов

	Лечение $\beta$ - или $\beta_1$ -селективными адреноблокаторами	Метаболические последствия
Активность липопротеинлипазы	↓↓	↓ Клиренс триглицеридов
Активность лецитин-холестерин ацилтрансферазы	↓	↓ Холестерин липопротеинов высокой плотности
Масса тела	↑	↓ Чувствительность к инсулину
Секреция инсулина	↓ 1-я фаза	↑ 2-я фаза, пролонгированная гиперинсулинемия
Клиренс инсулина	↓	↑ Гиперинсулинемия ↑ Инсулинорезистентность
Периферический кровоток	↓↓	↓ Доставка субстрата ↓ Захват глюкозы
Общая резистентность периферических сосудов	↑	↓ Периферический кровоток

вает вазодилатацию и увеличивает кровоток в скелетных мышцах, что тесно сопряжено с утилизацией глюкозы. При СД эндотелийзависимая инсулин-опосредованная вазодилатация нарушена, и это считается основной причиной снижения индуцированного инсулином захвата глюкозы в периферических тканях. В норме острая стимуляция симпатической нервной системы снижает стимулированный инсулином захват глюкозы в мышцах посредством вазоконстрикции и снижения кровотока. Этот эффект опосредован  $\alpha_1$ -адренорецепторами. Лечение типичными неселективными  $\beta$ -АБ может вызывать вазоконстрикцию и снижение кровотока, что приводит к уменьшению индуцированного инсулином захвата глюкозы, другими словами – к

инсулинорезистентности. Исключение составляют  $\beta$ -АБ, блокирующие дополнительно  $\alpha_1$ -адренорецепторы (карведилол, лабеталол) или стимулирующие высвобождение оксида азота (небиволол) и, таким образом, вызывающие периферическую вазодилатацию. Стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов вызывает вазодилатацию. Если заблокировать при неселективной  $\beta$ -адреноблокаде  $\beta_2$ -адренорецепторы, то предотвращается  $\beta_2$ -стимулированное увеличение кровотока. Назначение селективных  $\beta$ -АБ в обычных дозах мало влияет на этот процесс. Кроме того, лечение  $\beta$ -АБ может также влиять на секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Бета-АБ способны подавлять первую фазу секреции инсулина, возможно, посред-

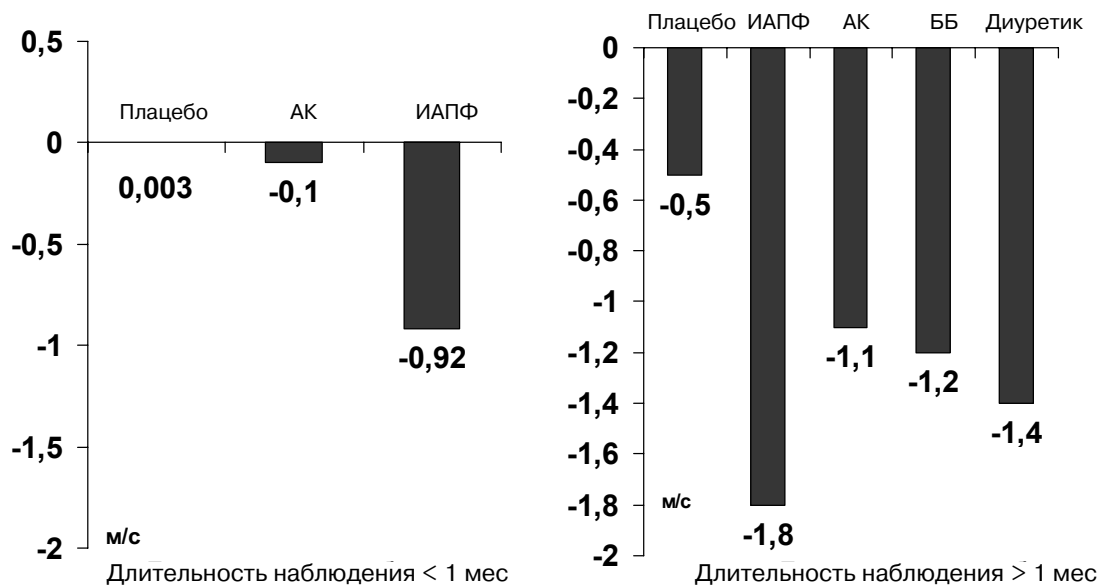


Рис. 7. Данные метаанализа об эффективности различных классов АПГ в снижении СРПВ по аорте. Адаптировано по К. Онг и соавт., 2011.

ством угнетения  $\beta_2$ -опосредованного высвобождения инсулина.

Чувствительность к инсулину при использовании  $\beta_1$ -селективных адrenoблокаторов ухудшается в меньшей степени, чем под влиянием неселективных  $\beta$ -АБ. Если же  $\beta$ -АБ обладают еще и вазодилатирующими свойствами, то они, как правило, в умеренных дозах не ухудшают чувствительность тканей к инсулину, поскольку периферический кровоток не страдает. Так, согласно исследованию GERMINI, индекс HOMA достоверно снижался на фоне приема карведилола (то есть увеличивалась чувствительность тканей к инсулину), а при применении метопролола достоверных изменений индекса HOMA не отмечено [14]. Аналогичные изменения наблюдали и для уровня гликозилированного гемоглобина. При сравнении четырех  $\beta$ -АБ в исследовании, проведенном в отделе симптоматических гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» – атенолола, карведилола, бисопролола и небиволола – у пациентов с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью (индекс HOMA > 3) не имело значения, какой  $\beta$ -АБ применялся, кроме атенолола [5]. Все  $\beta$ -АБ достоверно снижали индекс HOMA. У пациентов же с клиническими проявлениями метаболического синдрома, но без инсулинорезистентности (индекс HOMA < 3) ни карведилол, ни бисопролол достоверно не изменяли величину индекса HOMA, а атенолол ее достоверно увеличивал. В исследовании В. Kveiborg и соавторов было показано, что карведилол не уменьшал чувствительность сосудов к инсулину, в то время как метопролол ухудшал [64].

Увеличение массы тела – еще один предполагаемый механизм снижения чувствительности к инсулину под влиянием  $\beta$ -АБ. Увеличение массы тела у пациентов, принимающих  $\beta$ -АБ, отмечено во многих исследованиях. Объясняется это снижением уровня метаболизма, изменением процессов обеспечения температурного баланса и потребления кислорода тканями организма, снижением термического эффекта пищи, ингибированием липолиза. Однако для  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами характерно менее выраженное влияние на массу тела. Так, в исследовании GERMINI прием карведилола не ассоциировался с достоверным увеличением массы тела, в отличие от приема метопролола тартрата. Не отмечено такого значимого эффекта и у небиволола и лабеталолола.

При инсулинозависимом СД  $\beta$ -АБ могут маскировать некоторые адренергические симптомы гипогликемии (тремор, тахикардию) при сохранении сильного потоотделения. Выход из гипогликемического состояния у больных, получающих  $\beta$ -АБ, также затруднен. Это связано с тем, что основные механизмы повышения сахара в крови в ответ на гипогликемию (секреция глюкагона, гликогенолиз и глюконеогенез) заблокированы. Поэтому у инсулинзависимых пациентов высокоселективная  $\beta_1$ -адrenoблокада наиболее предпочтительна. При СД 2-го типа проблема гипогликемии и  $\beta$ -адrenoблокады минимальна, особенно при использовании метформина или глитазонов.

Аналогично влиянию на метаболизм глюкозы, обмен липидов также в большей мере нарушается при использовании неселективных  $\beta$ -АБ, а  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами или не влияют на липидный спектр, или даже оказывают положительное воздействие. Так, в исследовании U. Nauf-Zachariou и соавторов карведилол был столь же эффективен в снижении уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и повышении уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, как и каптоприл [45]. Г.В. Дзяк и А.А. Ханюков не обнаружили негативного влияния на обмен глюкозы и липидов карведилола (кардиостад, STADA, Германия) у больных СН [1].

В ряде рандомизированных исследований (LIFE, ASCOT, INVEST) обнаружено, что атенолол, по сравнению с другими препаратами, все же увеличивал риск развития СД. При этом, в большинстве случаев  $\beta$ -АБ использовали в комбинации с диуретиками. СД на фоне диуретиков в настоящее время является предметом споров: одни говорят, что это не истинный диабет, а повышение глюкозы является побочным явлением, которое проходит после прекращения назначения диуретиков, и прогноз у таких пациентов благоприятный [16, 60]; другие говорят, что риск развития осложнений у таких пациентов такой же, как и у лиц с истинным СД [121]. Однако, согласно современным рекомендациям, считают, что лицам с предрасположенностью к СД (чаще клиническими проявлениями метаболического синдрома) не рекомендуют принимать  $\beta$ -АБ, особенно в комбинации с диуретиками. Эти данные не относятся к  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами. Их негатив-

ное влияние не доказано. У больных с уже возникшим ранее СД в большинстве рандомизированных долгосрочных исследований  $\beta$ -АБ были столь же эффективны в предупреждении сердечно-сосудистых событий, как и препараты сравнения. Так, в наблюдениях UKPDS и CAPP атенолол при достоверном и значимом снижении АД приводил к такому же снижению частоты возникновения конечных точек, как и каптоприл, а по влиянию на частоту развития инсульта имел даже небольшие преимущества [10, 44]. У пациентов с СН, по данным метаанализа S.J. Haas и соавторов, назначение  $\beta$ -АБ приводило к достоверному снижению общей смертности на 28 % у пациентов без СД и на 16 % у пациентов с СД [51]. Согласно рекомендациям диабетических ассоциаций при наличии показаний (перенесенный ИМ, СН, аритмии) применение  $\beta$ -АБ возможно у пациентов с СД [101]. Предпочтение следует отдавать  $\beta$ -АБ с доказательной базой эффективности, а именно метопрололу сукцинату, бисопрололу, карведилолу, небивололу.

У лиц с перенесенным ИМ применение  $\beta$ -АБ было более эффективным для снижения смертности у пациентов с СД, как в острый период, так и при длительном наблюдении (табл. 5).

Таким образом, данные о негативном влиянии  $\beta$ -АБ на обмен глюкозы и липидов сильно преувеличены. Пациентам с СД данный класс АГП назначать можно, если есть необходимость. При повышенном риске развития СД следует избегать назначения неселективных  $\beta$ -АБ и их комбинации с диуретиками. В случае необходимости предпочтительно назначать  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами.

### **Бета-адреноблокаторы не оказывают положительного влияния на поражение органов-мишеней?**

В большинстве сообщений о возникновении или регрессе поражения органов-мишеней при АГ  $\beta$ -АБ, как правило, относят к препаратам с наименьшей эффективностью. Почти во всех метаанализах, посвященных гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [57, 106], лечение на основе  $\beta$ -АБ уступало по степени регресса другим классам АГП. Так, в метаанализе A. Klingbeil и соавторов БРА приводят к регрессу гипертрофии ЛЖ в среднем на 13 %, АК – на 11 %, ИАПФ – на 10 %, диуретики – на 8 % и  $\beta$ -АБ – на 6 % [57]. Но при этом, не учитывали, какие  $\beta$ -АБ назначали. Известно, что  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свой-

Таблица 5

Результаты исследований по снижению смертности после острого инфаркта миокарда на фоне лечения  $\beta$ -АБ в зависимости от наличия сахарного диабета

Исследование	Снижение смертности в первые 3 мес после ИМ	
	Нет СД	Есть СД
Goteborg metoprolol Trial [47]	-36 %	-58 %
MIAMI Trial [116]	-12 %	-50 %
ISIS 1 [52]	-15 %	-22 %
K. Malmberg и соавт. [70]	-29 %	-69 %
	Снижение смертности на протяжении длительного (> 1 года) наблюдения	
BHAT [17]	-25 %	-35 %
T. Gundersen и соавт. [42]	-34 %	-63 %
J. Kjekshus и соавт. [56]	-49 %	-56 %

ствами в большей степени снижают индекс массы миокарда ЛЖ, чем  $\beta$ -АБ без таких свойств. Карведилол был в такой же степени эффективен, как и АК (рис. 8).

В исследовании Г.В. Дзяка, А.А. Ханюкова, в котором карведилол (кардиостад, STADA, Германия) назначали пациентам с СН, наблюдали регресс гипертрофии ЛЖ в 7,3 % случаев. Достоверный регресс гипертрофии под влиянием карведилола отметили также M. Verza и соавторы [122]. Существуют данные, что карведилол обладает способностью увеличивать коронарный кровоток [86, 114, 115].

Такое более выраженное влияние карведилола по сравнению с другими  $\beta$ -АБ можно объяснить частично более выраженным его воздействием на центральное АД. В одном из экспериментальных исследований удалось вывести породу мышей, которые не имели рецепторов ангиотензина II в сердце. И при перевязке аорты, когда повышалось сопротивление и АД, у них развивалась гипертрофия ЛЖ, что свидетельствовало о важности именно гемодинамического фактора в развитии гипертрофии миокарда. Поэтому любое эффективное относительно снижения АД (особенно центрального) лечение должно приводить к регрессу гипертрофии ЛЖ. Если это снижение обеспечивают  $\beta$ -АБ, то и они будут обладать этим свойством.

У пациентов с диабетической нефропатией или почечной недостаточностью, по аналогии с гипертрофией ЛЖ, препаратами первого ряда считают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы – или сартаны, или ИАПФ. Однако, если

у пациента имеется недиабетическое поражение почек и нет признаков почечной недостаточности или пациент перенес трансплантацию почек, то в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии 2003 г. можно назначать любые АГП, в том числе  $\beta$ -АБ [7]. Бета-АБ способны блокировать секрецию ренина, которая, как правило, повышена у пациентов с поражением почек [84].

Согласно данным метаанализа [126],  $\beta$ -АБ уступали ИАПФ в снижении протеинурии, но, по данным другого метаанализа [94], были одинаково эффективны с ИАПФ в замедлении снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Некоторые исследователи считают, что ИАПФ способны уменьшать альбуминурию за счет влияния на внутриклубочковую мембрану, но они могут не влиять на СКФ [82]. В исследовании S. Rudberg и соавторов метопролол имел одинаковые с эналаприлом нефропротекторные свойства, определяемые гистологически (утолщение мембраны, матриксный объем, гистологический диабетический гломерулярный индекс) [103]. Проведено очень немного методологически правильно построенных длительных исследований, в которых бы сравнивали влияние  $\beta$ -АБ и ИАПФ на СКФ при диабетической нефропатии. В исследовании S. Björck и соавторов в группе эналаприла снижение СКФ составило 2 мл/мин в год, а в группе метопролола – 6 мл/мин в год

[18]. Но в группе ИАПФ был лучше контроль АД, и пациентов с повышенным уровнем креатинина исключали из исследования. В наблюдении L. Elving и соавторов каптоприл и атенолол одинаково снижали уровень АД. Снижение СКФ было тоже одинаковым: 5 мл/мин в год при применении каптоприла, 4 мл/мин в год при применении атенолола [28]. В исследовании P. Sawicki рамиприл способствовал увеличению СКФ на 1 мл/мин в год, а метопролол не изменял ее вообще при одинаковом контроле АД, что можно расценивать как положительный эффект [105].

В одном из последних метаанализов, включавшем 8 исследований и 5972 пациента, было показано, что терапия  $\beta$ -АБ снижает общую смертность у пациентов с хроническим поражением почек и систолической дисфункцией ЛЖ [13], что поддерживает мнение экспертов о необходимости применения данной группы препаратов при заболеваниях почек [55]. Для карведилола в небольших исследованиях было показано благоприятное воздействие на почечную гемодинамику, включавшее снижение периферического сопротивления, у пациентов с СН, несмотря на системное снижение АД [9], и у больных с АГ [119]. Карведилол значительно лучше влиял на СКФ и клинические исходы, чем метопролол, у пациентов с СН и нарушением функции почек [53]. Карведилол при сравнении с другими  $\beta$ -АБ увеличивал почечный кровоток и

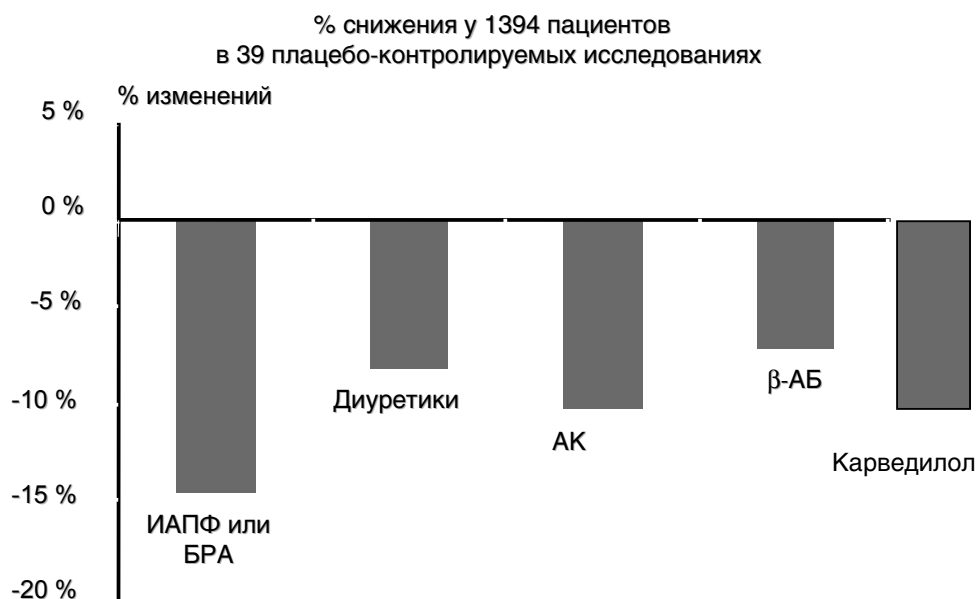


Рис. 8. Влияние различных классов АГП на регресс гипертрофии левого желудочка. Адаптировано по M. Schneider и соавт., 1996.

снижал микроальбуминурию [11, 25, 34, 72]. В исследовании GEMINI у меньшего количества пациентов, принимавших карведилол, чем у применявших метопролола тартрат, наблюдали прогрессирование от нормо- до микроальбуминурии – 6,4 и 10,3 % соответственно при использовании карведилола и метопролола [14].

Существует также точка зрения, что карведилол способен расширять эфферентную артериолу, что объясняет его более выраженный нефропротекторный эффект, чем у других  $\beta$ -АБ. Но эта точка зрения пока не подтверждена [67].

Один из показателей, характеризующих поражение сосудов как органа-мишени, наряду со скоростью распространения пульсовой волны, – увеличение толщины комплекса интима – медиа (ТИМ) сонных артерий. Данная величина является маркером как атеросклеротического, так и гипертензивного поражения. С возрастом происходит утолщение внутренней и средней оболочек. Этот процесс значительно ускоряется при АГ и может замедляться, или даже регрессировать, под влиянием АГП. В исследовании ELSA было показано, что атенолол уступал лацидипину в уменьшении ТИМ [135]. Аналогично, в исследовании LIFE атенолол уменьшал ТИМ на 1,7 %, а лозартан – на 7,9 % ( $P < 0,05$ ) [89]. В последнем метаанализе ИАПФ, сартаны и, особенно, АК имели преимущества перед  $\beta$ -АБ и диуретиками по влиянию на данный показатель [125].

Следует отметить, что, с одной стороны, в исследовании ELSA уменьшение величины ТИМ не ассоциировалось с улучшением прогноза, и это не было доказано ни в одном из исследований. Поэтому то, что атенолол слабо влияет на величину ТИМ, еще не значит, что он плохой. Главное, что он не увеличивает этот показатель. С другой стороны, существуют  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами, для которых в небольших исследованиях было показано положительное влияние на ТИМ. Так, известно, что величина ТИМ ассоциирована с изменениями утреннего АД. В рандомизированном исследовании, включавшем 128 пациентов с АГ, лечение карведилолом на протяжении 12 мес приводило к значительному снижению утреннего подъема АД [73]. Регресс ТИМ наблюдали у 49 % пациентов, получавших карведилол, и только у 18 %, леченных метопрололом ( $P = 0,01$ ). Кроме того, матриксная металлопротеиназа, играющая роль в сосудистом повреждении и прогрессировании

атеросклероза, может блокироваться карведилолом, как препаратом с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [133]. Считается также, что, возможно, благодаря антиоксидантному и противовоспалительному действию, карведилол способен влиять на апоптоз гладкомышечных клеток и способен стабилизировать атеросклеротические бляшки [41]. Существуют указания, что карведилол снижает активность фактора некроза опухоли  $\alpha$ , который принимает участие в атерогенезе.

Таким образом, благодаря своему гемодинамическому действию  $\beta$ -АБ оказывают также благоприятное влияние на поражение органов-мишеней. Бета-АБ с вазодилатирующими свойствами имеют дополнительное положительное воздействие на органы-мишени, ставящее их в один ряд с ИАПФ и АК.

### **Бета-адреноблокаторы вызывают побочные явления, которые могут влиять на качество жизни пациентов с АГ?**

На практике очень мало пациентов с АГ или ИБС, которые в отсутствие абсолютных противопоказаний (бронхиальная астма, атриовентрикулярная блокада II степени и выше, индивидуальная непереносимость) не могут принимать  $\beta$ -АБ – 3–5 %. Наиболее часто встречаемыми побочными явлениями  $\beta$ -АБ являются: кардиальные (синусовая брадикардия, остановка синусового узла, атриовентрикулярные блокады, снижение систолической функции ЛЖ); неврологические (депрессия, кошмарные сновидения, бессонница, дисфория); желудочно-кишечные (тошнота, рвота, метеоризм, запор, диарея); бронхообструкция (у лиц с бронхиальной астмой, хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ)); кожные реакции; слабость, утомляемость, сонливость; сексуальная дисфункция; увеличение риска развития инсулин-индуцированной гипогликемии, маскировка симптомов гипогликемии; похолодание конечностей, синдром Рейно; выраженная гипотензия; гипертриглицеридемия, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности; гепатотоксичность.

Кардиальные побочные эффекты, как правило, хорошо мониторируются по замедлению ЧСС и изменениям на ЭКГ. Однако очень часто в клинической практике снижение ЧСС ниже 60 в 1 мин служит причиной отмены  $\beta$ -АБ. Согласно же существующим рекомендациям [75], если

ЧСС 50–60 в 1 мин и пациент стабилен (нет ухудшения симптоматики СН, ортостатических реакций), то лечение не меняется. Если же есть дополнительная симптоматика, то дозу  $\beta$ -АБ нужно уменьшить наполовину и только при сохранении симптоматики отменить вообще.

Среди других побочных явлений наиболее часто врачи обращают внимание на возможную бронхообструкцию, нарушение периферического кровотока или сексуальной функции. Рассмотрим их.

Среди ХОЗЛ единственное противопоказание к назначению  $\beta$ -АБ – бронхиальная астма. Все другие состояния обуславливают предосторожности при назначении этих АГП. СН и ИБС часто сопровождаются ХОЗЛ. 37 % больных с ХОЗЛ умирают от сердечно-сосудистых событий и 34 % собственно от ХОЗЛ [63, 124]. Существуют данные о том, что нарушение функции дыхания является предиктором кардиальной смерти [112].

Согласно данным исследований, пациенты получают дополнительные преимущества при назначении  $\beta$ -АБ – смертность снижается на 15–43 % [12]. Так, в ретроспективном исследовании P. Short и соавторов, назначение  $\beta$ -АБ приводило к улучшению выживаемости на 22 % и снижению доз потребляемых глюкокортикостероидов и числа госпитализаций по поводу обострения ХОЗЛ [110].

Наличие бронхиальной астмы является противопоказанием к назначению  $\beta$ -АБ. Ингаляционные бета-агонисты должны назначаться пациентам с ХОЗЛ [23, 31]. Желательно проводить тщательный мониторинг функции легких. Как правило, высокоселективные  $\beta$ -АБ и  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами мало влияют на показатели внешнего дыхания [104]. В. Евдокимов и соавторы обследовали 77 пациентов с ИБС и СН II–III функционального класса, фракцией выброса < 45 % и ХОЗЛ (умеренной и тяжелой степени). На протяжении 6 мес им назначали или стандартную терапию СН без  $\beta$ -АБ, или стандартную терапию с небивололом, или стандартную терапию с карведилолом. Для лечения ХОЗЛ они получали  $\beta$ -адреномиметики или глюкокортикостероиды ингаляционно. В результате оказалось, что фракция выброса увеличилась на 12,2; 22,9 и 23,8 % в соответствующих группах. Легочная гипертензия уменьшилась соответственно на 5,7; 18,2 и 18,9 %. Все это сопровождалось уменьшением приступов

стенокардии соответственно на 18; 43 и 44 % и увеличением объема форсированного выдоха на 5,4; 8,3 и 6,7 % [33]. То есть, функция легких не ухудшалась, а наоборот, улучшалась на фоне терапии  $\beta$ -АБ. В наблюдении N. Hawkins и соавторов назначение селективного бисопролола на протяжении 4 мес приводило к достоверному снижению объема форсированного выдоха, но не изменялось потребление ингаляционных  $\beta$ -адреностимуляторов, и качество жизни улучшалось [46].

Рекомендации по лечению СН говорят о том, что большинство пациентов с СН и ХОЗЛ хорошо переносят терапию  $\beta$ -АБ [31]. Начальное назначение малых доз и постепенное титрование  $\beta$ -АБ рекомендованы. Небольшое ухудшение функции легких не должно приводить к отмене  $\beta$ -АБ. Если же симптомы продолжают ухудшаться, то доза  $\beta$ -АБ может быть уменьшена или возможна полная отмена. Предпочтение имеют селективные  $\beta$ -АБ. Единственным противопоказанием остается бронхиальная астма.

Синдром Рейно достаточно редко встречается при использовании высокоселективных  $\beta$ -АБ и чаще у лиц с уже существующими заболеваниями периферических артерий на фоне высоких стартовых доз. При медленном титровании  $\beta$ -АБ хорошо переносятся пациентами с нарушенным периферическим кровотоком [30]. Согласно метаанализу 11 исследований с применением  $\beta$ -АБ у пациентов с перемежающейся хромотой не наблюдали существенного ухудшения симптоматики [100]. В другом метаанализе исследований по применению ателолола, пропранолола, пиндоллола и метопролола также не обнаружено данных, что  $\beta$ -АБ негативно влияют на величину дистанции, которую может пройти пациент с перемежающейся хромотой, на симптомы перемежающейся хромоты, кровотока, сосудистое сопротивление и температуру кожи. Однако  $\beta$ -АБ должны осторожно использоваться у пациентов с критической ишемией, когда любое острое снижение АД противопоказано [93]. Назначение  $\beta$ -АБ у пациентов с заболеваниями периферических артерий, также как при ХОЗЛ, ассоциируется с улучшением прогноза [35].

Считается, что использование  $\beta$ -АБ с вазодилатирующими свойствами более безопасно относительно снижения периферического кровотока, чем применение других  $\beta$ -АБ. Так, при сравнении влияния на кровоток в нижних конечностях пропранолола и карведилола (рис. 9)

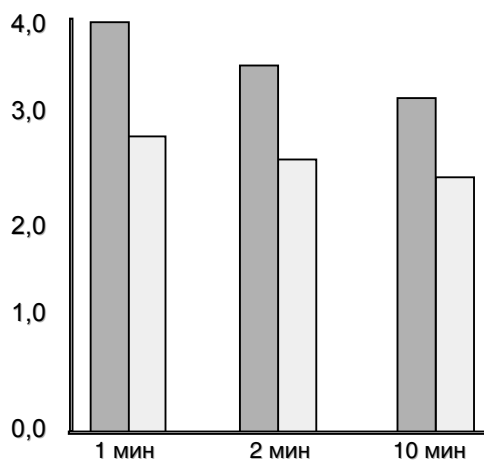


было продемонстрировано его снижение после острого введения пропранолола и увеличение на фоне карведилола [127]. Такое положительное влияние карведилола, вероятно, связано с его  $\alpha$ -адреноблокирующим эффектом. При этом необходимо учитывать, что данные препараты назначали однократно. При медленном постепенном их назначении, возможно, существенных различий бы не было. В исследовании E. Espinola-Klein и соавторов было включено 128 пациентов с перемежающейся хромотой и АГ [32]. Им был назначен или небиволол (5 мг), или метопролол (средняя доза 95 мг). Изучали изменения лодыжечно-плечевого индекса, расстояния, которое мог пройти пациент, эндотелиальной функции по способности плечевой артерии к дилатации, АД, качества жизни после 48 нед лечения. Оказалось, что лодыжечно-плечевой индекс и расстояние, которое мог пройти пациент, увеличились достоверно в обеих группах (достоверных различий между группами не было). Качество жизни и способность плечевой артерии к вазодилатации достоверно не изменились в группах лечения. АД достоверно и одинаково снизилось в обеих группах. Авторы сделали вывод, что у пациентов с перемежающейся хромотой  $\beta$ -АБ хорошо переносятся и нет существенных отличий между назначением небиволола и метопролола.

Эректильная дисфункция (ЭД) – это то, в чем чаще всего обвиняют  $\beta$ -АБ. Распространенность ЭД среди пациентов с АГ значительно выше, чем среди лиц с нормальным АД [54]. Существуют наблюдения, показывающие, что чем дольше существует АГ и чем больше степень повышения АД [24, 38], тем чаще и в большей степени обнаруживают ЭД. Кроме того, оказывается, что даже у лиц с предгипертензией ЭД встречается чаще, чем у лиц с нормальным АД [24].

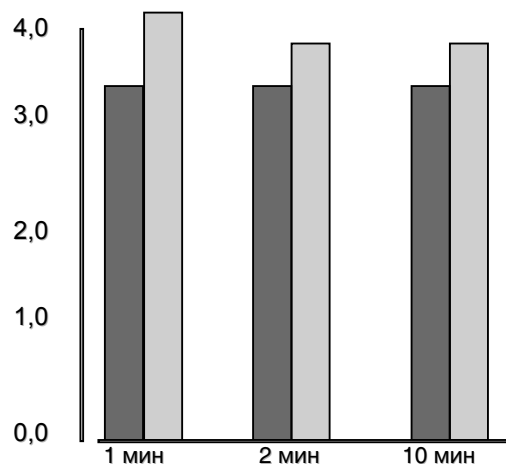
Повышение давления способствует более быстрому развитию атеросклероза артерий, гипертрофии гладкомышечных клеток кавернозных тел и повышению содержания коллагена типа IIIb в экстрацеллюлярном матриксе (гиалинизация, точно так же, как в стенках артериол) и уменьшению притока крови к половому члену [117, 118]. В дополнение, системное повышение АД отрицательно влияет на нейрогенное и гладкомышечное индуцированное расслабление в ответ на NO, что играет существенную роль в возникновении и поддержании эрекции [120]. Кроме того, ангиотензин через стимуляцию AT1-рецепторов способствует сокращению гладкой мускулатуры кавернозных тел, принимая участие в прекращении эрекции. Интракавернозное введение ангиотензина II прекращает спонтанные эрекции у собак, а вве-

А Кровоток на сосудах нижних конечностей (ml blood/100 ml tissue/min)



■ До введения пропранолола  
□ После введения пропранолола

Б Кровоток на сосудах нижних конечностей (ml blood/100 ml tissue/min)



■ До введения карведилола  
□ После введения карведилола

Рис. 9. Влияние пропранолола (А) и карведилола (Б) на периферический кровоток.

дение БРА, наоборот, увеличивает интракавернозное давление. АГ часто сопровождается увеличением активности химаз, снижением содержания тестостерона и уровня брадикинина, повышением уровня эндотелина-1, которые играют роль в патогенезе ЭД.

Помимо структурных изменений артерий, метаболизма и гормонального фона при АГ, существуют и другие причины, объясняющие большую распространенность ЭД у данной категории пациентов. Так, АГ чаще диагностируют в более позднем возрасте, то есть в том возрасте, когда чаще встречаются и ЭД, и сопутствующие заболевания (например СД), способствующие возникновению ЭД. Назначение терапии может ухудшать эректильную функцию. Считается, что  $\beta$ -АБ и диуретики чаще всего дают такое побочное явление, как ЭД. Однако ряд плацебоконтролируемых исследований это не подтверждают, в частности исследование TOMHS [40]. В этом исследовании контроль АД (уровень САД < 140 мм рт. ст.) ассоциировался с в 2,17 раза меньшей вероятностью выявления ЭД в начале наблюдения.

Когда говорят о влиянии препаратов на сексуальную функцию, необходимо учитывать несколько факторов. Во-первых, регулярный прием терапии чаще начинается в возрасте 50 лет и старше, то есть в то же время, что и начинает появляться ЭД. И эти два события могут идти параллельно, независимо друг от друга. Во-вторых, у людей старше 60 лет любое значительное снижение АД может приводить к снижению притока крови к половому члену. Поэтому любая АГТ способна ухудшить эректильную функцию в данном возрасте. Как правило, это ухудшение кратковременное, и при стабильном контроле АД ситуация может улучшиться, что необходимо объяснять пациенту, чтобы он не отказался от терапии вообще. В-третьих, действительно прием некоторых препаратов может ассоциироваться с ЭД точно так же, как и с увеличением сексуальной активности. В-четвертых, очень часто после того, как пациент узнает о наличии у него сердечно-сосудистого заболевания, он сам или по совету не совсем компетентных врачей начинает ограничивать свою половую активность, в то время, когда есть четкие рекомендации, что низкий и умеренный (при хорошей переносимости физической нагрузки) риск осложнений не является противопоказанием для сексуальной активно-

сти у таких пациентов. В-пятых, существуют пероральные препараты для лечения ЭД, которые могут широко применяться у пациентов с низким и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений. В-шестых, как правило, причиной ЭД являются не препараты, поэтому замена одного препарата другими не всегда приводит к восстановлению эректильной функции. Восстановление возможно лишь при психогенной причине или действительно негативном влиянии самого препарата.

Наиболее часто ЭД встречается на фоне приема тиазидных диуретиков и спиронолактона. На втором месте стоят препараты, влияющие на центральную нервную систему (клонидин,  $\alpha$ -метилдопа, резерпин, гунетидин, бретилий). На третьем –  $\beta$ -АБ [58].

Вообще, определение влияния препарата на эректильную функцию очень сложно и должно быть стандартизированным. Часто проводят исследования, в которых задают один вопрос – имеете ли вы проблемы с эректильной функцией? Полученный ответ ассоциируют с препаратом без учета сопутствующих состояний и факторов. В результате получаются противоречивые данные. Так, общепринято мнение экспертов, которое подтверждено рядом экспериментальных и рандомизированных клинических наблюдений, что БРА и  $\alpha$ -адреноблокаторы улучшают эректильную функцию, ИАПФ и АК не влияют, а  $\beta$ -АБ и диуретики ухудшают [123]. Однако в исследовании R. Shiri и соавторов [109] опрос 2837 мужчин показал, что на протяжении 5 лет приема различных АГП наиболее часто ЭД ассоциировалась с приемом БРА, неселективных  $\beta$ -АБ и АК. В другом наблюдении (рис. 10) монотерапия и  $\beta$ -АБ, и тиазидным диуретиком гидрохлортиазидом реже вызывала ЭД, чем плацебо, АК и ИАПФ [99].

Негативное влияние тиазидных диуретиков связано с общим снижением кровотока на фоне снижения АД, с повышением активности ренин-ангиотензиновой системы (ангиотензин II играет ведущую роль в прекращении эрекции), метаболическими нарушениями (гипокалиемия – мышечная слабость, гипергликемия – снижение активности центра возбуждения). Бета-АБ, особенно неселективные, вероятнее всего, снижают периферический кровоток и способствуют  $\alpha$ -адреностимуляции. Кроме того, вмешиваясь в липидный обмен, возможно, они влияют на выработку половых гормонов [37].

У  $\beta$ -АБ с вазодилатирующим эффектом побочное явление ЭД встречается редко, и даже есть работы, показывающие улучшение эректильной функции на фоне приема небиволола. Стимуляция  $\alpha$ -адренорецепторов лежит в основе прекращения эрекции. Поэтому на фоне  $\alpha$ -адреноблокаторов, как правило, наблюдают улучшение эрекции. Карведилол, обладая  $\alpha$ -адреноблокирующим эффектом, также редко вызывает ЭД. Согласно данным FDA, на 15.05.2012 г. у 10 190 людей зарегистрированы побочные явления на фоне приема карведилола. Среди них только 21 (0,21 %) имели ЭД (все мужчины в возрасте старше 40 лет) [48]. При использовании высокоселективного  $\beta$ -АБ бисопролола, по данным FDA, на 22.04.2012 г. у 7367 лиц возникли побочные явления. Среди них только 0,26 % имели сексуальную дисфункцию. 70 % мужчин с ЭД были в возрасте старше 50 лет и как сопутствующую терапию принимали силденафил, ацетилсалициловую кислоту, диазепам, лансопризол. При сравнении влияния бисопролола, карведилола и небиволола на сексуальную функцию, гемодинамику полового члена у мужчин с АГ оказалось, что ни один из изучаемых препаратов не ухудшал эректильную функцию и все способствовали улучшению кровотока полового члена при эффективном снижении системного АД [88].

В 2003 г. было проведено оригинальное исследование (рис. 11) по частоте возникновения ЭД на фоне  $\beta$ -АБ в зависимости от информированности пациента о возможных побочных явлениях [111]. Пациенты были ран-

домизированы на три группы. Одна группа не знала, что принимает лекарство; другая группа – знала, что принимает; третья – знала, что принимает препарат, который может вызвать ЭД. Оказалось, что наибольшая частота ЭД была в третьей группе – 30 %. В то же время, у тех мужчин, которые не знали о приеме препарата ничего, частота ЭД была достоверно меньше, чем во второй и третьей группах. Когда же всем мужчинам дали таблетку и сказали, что это улучшит их потенцию, то улучшение наступило почти у всех, несмотря на то, что только половина получила силденафил, другая половина – плацебо. Это лишний раз показывает ключевую роль психогенного фактора в развитии ЭД и значительно меньшую роль самой АГТ.

Результаты данного исследования говорят о том, что для увеличения приверженности к лечению очень важна психологическая подготовка пациента, которому назначают препараты практически пожизненно. То, что наши пациенты читают инструкцию, которая написана в основном для врача, не есть хорошо. Они могут и не спросить врача о возможных сексуальных изменениях, а просто нерегулярно принимать лекарства или искать так называемые «натуральные» препараты без побочного явления. Во многих странах существуют инструкции отдельно для врача и отдельно для пациента, в последней указывается не то, что препарат может быть причиной каких-то нарушений, а говорится, что если у вас возникли перечисленные симптомы, то обратитесь к врачу.

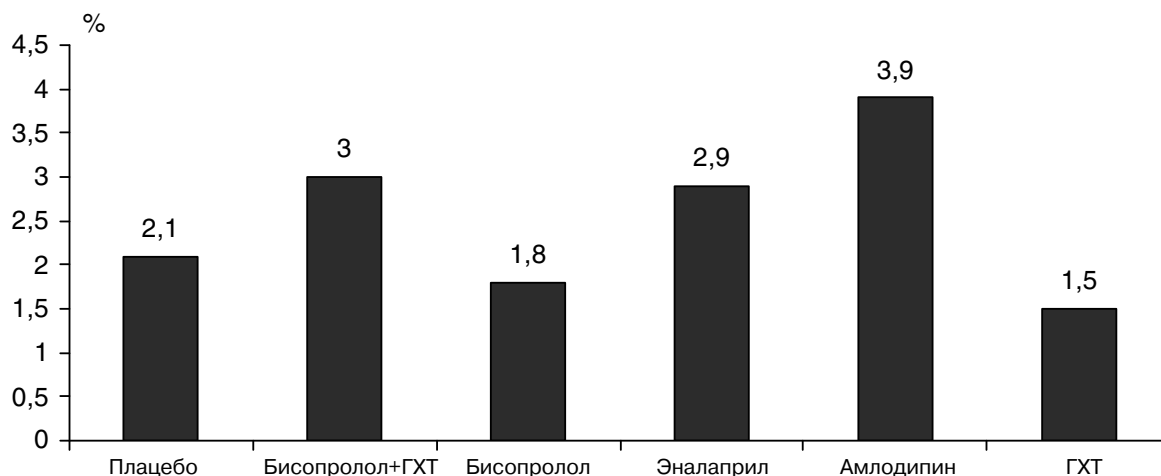


Рис. 10. Частота возникновения эректильной дисфункции при различной антигипертензивной терапии. ГХТ – гидрохлоротиазид.

Таким образом, снижение системного АД на фоне любого класса АГП может приводить к снижению притока крови к половому члену, особенно у мужчин в возрасте 60 лет и старше, и таким образом способствовать ЭД. Бета-АБ чаще вызывают ЭД психогенного характера. Препараты, обладающие периферическим вазодилатирующим действием, в меньшей степени влияют на эректильную функцию.

**Возможно ли назначение β-адреноблокаторов у больных пожилого возраста?**

Как правило, чем старше пациенты, тем ниже вероятность назначения β-АБ – в возрасте 70 лет и старше наполовину реже назначают данные препараты, несмотря на то, что с возрастом увеличивается частота возникновения СН, которая является показанием к применению β-АБ [23, 59]. Врачи предубеждены против β-АБ из-за большого количества сопутствующих заболеваний у лиц пожилого возраста. Это несколько противоречит действующим рекомендациям, которые включают β-АБ в обязательную программу лечения пациентов с СН, и результатам исследований. Так, в исследованиях CIBIS II и MERIT-HF бисопролол и метопролол сукцинат одинаково снижали смертность и у молодых, и у пожилых пациентов [22, 29]. Исследование SENIORS вообще было спланировано для пациентов старшего возраста (в среднем 76 лет) [36]. Недавнее исследование с карведилолом (COLA) у 1030 пациентов с СН стар-

ше 70 лет подтвердило хорошую переносимость β-АБ у данной категории больных [62]. Единственным условием, которое необходимо соблюдать при лечении β-АБ лиц пожилого возраста, – начинать с малых доз и титровать медленно.

Следовательно, β-АБ при наличии показаний могут и должны назначаться пациентам пожилого возраста, согласно принятым рекомендациям.

**Когда мы должны использовать β-адреноблокаторы?**

Таким образом, β-АБ должны применяться в лечении пациентов с АГ и ИБС (стенокардия напряжения, перенесенный ИМ), нарушениями ритма сердца (тахикардия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий), СН и систолической дисфункцией ЛЖ, глаукомой, мигренью и беременностью. У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, требующих оперативного лечения, β-АБ снижают вероятность сердечно-сосудистых событий [95, 96]. Данные о побочных явлениях β-АБ сильно преувеличены и, при наличии показаний, вред от назначения β-АБ гораздо меньше, чем от их неназначения. Если есть только АГ, без сопутствующих состояний, или сомнения в отношении возможных побочных реакций, то предпочтение следует отдавать назначению β-АБ с вазодилатирующими свойствами, которые столь же эффективны в предупреждении сердечно-сосудистых событий и поражения органов-мишеней, как и другие АГП,

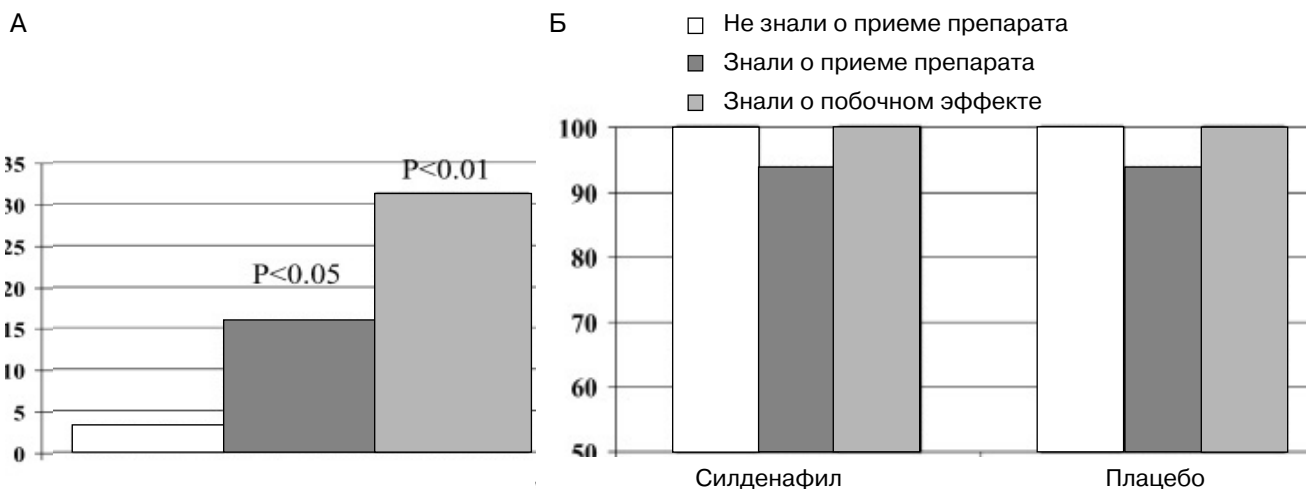


Рис. 11. Частота выявления эректильной дисфункции на фоне приема β-АБ в зависимости от информированности пациентов о приеме и побочном эффекте препарата (А). Улучшение эректильной функции на фоне приема силденафила/плацебо в зависимости от информированности пациента о побочном эффекте β-АБ (Б). Адаптировано из Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1928.

они сильнее, чем другие  $\beta$ -АБ, снижают давление прироста и центральное АД, практически не приводят к метаболическим нарушениям и хорошо переносятся пациентами, в том числе и пожилого возраста. Какому  $\beta$ -АБ отдать предпочтение – карведилолу или небивололу, это личное дело самого врача. Возможно, по моему личному мнению, карведилол является более проверенным препаратом, с большим количеством доказательств эффективности в больших исследованиях [134]. Положительные вазопрокторные свойства небиволола часто имеют лишь теоретическое обоснование. Нет данных о влиянии небиволола на частоту развития осложнений у пациентов с ИБС, после ИМ. Однако небиволол характеризуется лучшей переносимостью (возможно, из-за небольших назначаемых доз), что дает ему некоторое преимущество при назначении у лиц пожилого возраста. Бета-АБ без вазодилатирующих свойств могут назначаться пациентам без сопутствующих состояний в составе комбинированной терапии. Но в любом случае, отказываться от  $\beta$ -АБ еще рано.

## Литература

- Дзяк Г.В., Ханюков А.А. Современные представления о роли бета-адреноблокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности: особенности клинического применения карведилола // Укр. мед. часопис.– 2009.– № 4 (72).– С. 17–23.
- Жарінов О.Й. Фармакологічні відмінності та критерії вибору в-адреноблокаторів // Ліки України.– 2004.– № 9.– С. 93–97.
- Катеринчук І., Катеринчук В. Артеріальна гіпертензія у хворих на цукровий діабет.– К.: 2005.– 169 с.
- Ощепкова Е.В. Роль  $\beta$ -блокаторов в лечении артериальной гипертензии // Атмосфера. Кардиология.– 2005.– № 3.– С. 39–42.
- Радченко Г.Д. Критерії, детермінуючі фактори та резерви ефективного лікування хворих з артеріальною гіпертензією за даними проспективного та ретроспективного спостереження.– Автореф. дис. ...д. мед. н.– К.: Науковий світ, 2008.– 43 с.
- Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії.– К.: Бізнес поліграф, 2008.– 79 с.
- 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension.– 2003.– Vol. 21.– P. 1011–1053.
- 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension.– 2007.– Vol. 25.– P. 1105–1187.
- Abraham W.T., Tsvetkova T., Lowes B.D. et al. Carvedilol improves renal hemodynamics in patients with chronic heart failure // J. Card. Fail.– 1998.– Vol. 98 (Suppl. 1).– P. 378–379.
- Adler A.I., Stratton I.M., Neil H. et al. on behalf of the UK Prospective Study group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // Brit. Med. J.– 2000.– Vol. 321.– P. 412–419.
- Agrawal B., Wolf K., Berger A., Luft F.C. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria // J. Hum. Hypertens.– 1996.– Vol. 10.– P. 551–555.
- Andrus M.R., Holloway K.P., Clark D.B. Use of beta-blockers in patients with COPD // Ann. Pharmacother.– 2004.– Vol. 38.– P. 142–145.
- Badve S.V., Roberts M.A., Hawley C.M. et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2011.– Vol. 58.– P. 1152–1161.
- Bakris G., Fonseca V., Katholi R. et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: A Randomized Controlled Trial // JAMA.– 2004.– Vol. 292.– P. 2227–2236.
- Bangalore S., Messerli F.H., Kostis J.B., Pepine C.J. Cardiovascular protection using beta blockers: a critical review of the evidence // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2007.– Vol. 50.– P. 563–572.
- Barzilay J.I. et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment // Arch. Intern. Med.– 2006.– Vol. 166.– P. 2191–2201.
- Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results // JAMA.– 1982.– Vol. 247.– P. 1707–1714.
- Bjorck S., Mulec H., Johnsen S.A. et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy // Brit. Med. J.– 1992.– Vol. 304.– P. 339–342.
- Bradley H., Wysong C., Volmink J. et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis // J. Hypertens.– 2006.– Vol. 24.– P. 2131–2141.
- Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? // Lancet.– 2004.– Vol. 364 (9446).– P. 1684–1689.
- Charlotte H., Hughes Alun D. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index // DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04342.x
- Deedwania P.C., Gottlieb S., Ghali J.K. et al., for the MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of fbeta $\beta$ -adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure // Eur. Heart J.– 2004.– Vol. 25.– P. 1300–1309.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur. Heart J.– 2008.– Vol. 29.– P. 2388–2442.
- Doumas M., Tsakiris A., Douma S. et al. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared to normotensive individuals // J. Androl.– 2006.– Vol. 27.– P. 469–477.
- Dupont A.G. Carvedilol and the kidney // Clin. Investig.– 1992.– Vol. 70 (Suppl. 1).– P. 127–131.
- Edelman J.M., Lyle P.A., ZhAng Z. Letter to the editor // Ann. Intern. Med.– 2004.– Vol. 140.– P. 29.
- Elliott W., Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: network meta-analysis // Lancet.– 2007.– Vol. 369.– P. 201–207.
- Elving L.D., Wetzels J.M.F., van Lier H.J.J. et al. Captopril and atenolol are equally effective in retarding progression of diabetic nephropathy // Diabetologia.– 1994.– Vol. 37.– P. 604–609.
- Erdmann E., Lechat P., Verkenne P., Wiemann H. Results from post hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail.– 2001.– Vol. 3.– P. 469–479.

30. Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices ad reality // *Eur. Heart J.*– 2009.– Vol. 11 (Suppl. A)– P. 21–25.
31. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *Eur. Heart J. Heart Fail.*– 2008.– Vol. 29.– P. 933–989.
32. Espinola-Klein C., Weisser G., Jagodzinski A. et al.  $\beta$ -Blockers in Patients With Intermittent Claudication and Arterial Hypertension Results From the Nebivolol or Metoprolol in Arterial Occlusive Disease Trial // *Hypertens.*– 2011.– Vol. 58.– P. 148–154.
33. Evdokimov V., Radzevich A., Evdokimova A., Kovalenko E. Study of clinical efficacy of nebivolol and carvedilol administration in complex therapy of chronic heart failure due to coronary heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. J. Heart Fail. Suppl.*– 2010.– Vol. 9.– P. 20.
34. Fassbinder W., Quarder O., Waltz A. Treatment with carvedilol is associated with a significant reduction in microalbuminuria: a multicentre randomised study // *Int. J. Clin. Pract.*– 1999.– Vol. 53.– P. 519–522.
35. Feringa H., van Waning V., Bax J. et al. Cardioprotective medications associated with improved survive in patients with peripheral arterial disease // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 47, N. 6.– P. 1182–1187.
36. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *Eur. Heart J.*– 2005.– Vol. 26.– P. 215–225.
37. Fogari R., Preti P., Derosa G. et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*– 2002.– Vol. 58.– P. 177–180.
38. Giuliano F.A., Leriche A., Jaudinot E. et al. Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes, hypertension, or both // *Urology.*– 2004.– Vol. 64.– P. 1196–1201.
39. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction // *New Engl. J. Med.*– 1998.– Vol. 339.– P. 489–497.
40. Grimm R.H., Grandits G.A., Prineas R.J. et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women: Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) // *Hypertens.*– 1997.– Vol. 29.– P. 8–14.
41. Guan YY., Ye B.H., Lu H.H. et al. Study of carvedilol on plaque stability in carotid atherosclerotic rabbits transfected by p53 gene // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.*– 2007.– Vol. 35.– P. 63–68.
42. Gundersen T., Kjekshus J.K. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients // *Diabetes Care.*– 1983.– Vol. 6.– P. 285–290.
43. Hansson L., Hender T., Lund-Johansen P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // *Lancet.*– 2000.– Vol. 356.– P. 359–365.
44. Hansson L., Lindholm L., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity in hypertension: the Captopril Preventional Project (CAPP) randomised trial // *Lancet.*– 1999.– Vol. 353.– P. 611–616.
45. Hauf-Zachariou U., Widmann L., Zilsdorf B. et al. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidaemia // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*– 1993.– Vol. 45.– P. 95–100.
46. Hawkins N., MacDonald M., Petrie M. et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial // *Eur. J. Heart Fail.*– 2009.– Vol. 11.– P. 684–690.
47. Hjalmarson A., Elmfeldt D., Herlitz J. et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction, a double-blind randomised trial // *Lancet.*– 1981.– Vol. 2.– P. 123–127.
48. <http://www.ehealthme.com/ds/carvedilol/erectile-dysfunction>
49. <http://www.reuters.com/article/2011/05/31/us-beta-blockers-idUSTRE74U6OD20110531>
50. [http://www.theheart.org/article/1453397.do?utm\\_medium=email&utm\\_source=20121003\\_EN\\_Heartwire&utm\\_campaign=newsletter](http://www.theheart.org/article/1453397.do?utm_medium=email&utm_source=20121003_EN_Heartwire&utm_campaign=newsletter)
51. Haas S.J., Vos T., Gilbert R.E., Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials // *Amer. Heart J.*– 2003.– Vol. 146.– P. 848–853.
52. ISIS-1 (First International Study on Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction // *Lancet.*– 1986.– Vol. 2.– P. 57–66.
53. Ito H., Nagatomo Y., Kohno T. et al. Differential effects of carvedilol and metoprolol on renal function in patients with heart failure // *Circ. J.*– 2010.– Vol. 74.– P. 1578–1583.
54. Jaffe A., Chen Y., Kisch E.S. et al. Erectile dysfunction in hypertensive subjects: assessment of potential determinants // *Hypertens.*– 1996.– Vol. 28.– P. 859–862.
55. Kalaitzidis R., Bakris G. Should nephrologists use beta-blockers? A perspective // *Nephrol. Dial. Transplant.*– 2009.– Vol. 24.– P. 701–702.
56. Kjekshus J., Glipin E., Cali G. et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.*– 1990.– Vol. 11.– P. 43–50.
57. Klingbeil A., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // *Amer. J. Med.*– 2003.– Vol. 115.– P. 41–46.
58. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction // *JAMA.*– 2002.– Vol. 288.– P. 351–357.
59. Komajda M., Follath F., Swedberg K. et al. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment // *Eur. Heart J.*– 2003.– Vol. 24.– P. 464–474.
60. Kostis J.B. et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes // *Amer. J. Cardiol.*– 2005.– Vol. 95.– P. 29–35.
61. Krause T., Lovibond K., Caulfield M. et al. Management of hypertension: summary of NICE guidelines // *Brit. Med. J.*– 2011.– Vol. 343.– d4891 doi:10.1136/bmj.d4891.
62. Krum H., Hill J., Fruhwald F. et al. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: the COLA II study // *Eur. J. Heart Fail.*– 2006.– Vol. 8.– P. 302–307.
63. Kuller L.H., Ockene J.K., Townsend M. et al. The epidemiology of pulmonary function and COPD mortality in the multiple risk factor intervention trial // *Amer. Rev. Respir. Dis.*– 1989.– Vol. 140.– P. 76–81.
64. Kveiborg B., Hermann T., Atheline Major-Pedersen A. et al. Metoprolol compared to carvedilol deteriorates insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes – a randomized study // *Cardiovasc. Diabet.*– 2010.– Vol. 9.– P. 21–30.
65. Law M., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the context of expectations from prospective prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the epidemiological studies // *Brit. Med. J.*– 2009.– Vol. 338.– P. 1665.
66. Leinck J.R. In introduction to cardiovascular physiology.– London: Butterworth, 1991.– 279 p.
67. Leonetti G., Egan C. Use of carvedilol in hypertension: an update // *Vasc. Health and Risk Management.*– 2012.– Vol. 8.– P. 307–322.
68. Lever A., Brennan P. MRC trial of treatment in elderly hypertensives // *High Blood Press.*– 1992.– Vol. 1.– P. 132–137.
69. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta-

- blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // *Lancet*.– 2005.– Vol. 366.– P. 1545–1553.
70. Malmberg K., Herlitz J., Hjalmarson E., Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.*– 1989.– Vol. 10.– P. 423–428.
71. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.*– 2009.– Vol. 27.
72. Marchi F., Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicenter, randomized, open-label, controlled study versus atenolol // *Adv. Ther.*– 1995.– Vol. 12.– P. 212–221.
73. Marfella R., Siniscalchi M., Nappo F. et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients // *Amer. J. Hypertens.*– 2005.– Vol. 18.– P. 308–331.
74. Matsui Y., Eguchi K., O'Rourke M. et al. Differential Effects Between a Calcium Channel Blocker and a Diuretic When Used in Combination With Angiotensin II Receptor Blocker on Central Aortic Pressure in Hypertensive Patients // *Hypertens.*– 2009.– Vol. 54.– P. 716–723.
75. McMurray J., Cohen-Solal A., Dietz R. et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice // *Eur. J. Heart Fail.*– 2005.– Vol. 7.– P. 710–721.
76. Menghini F. The role of beta-blocker therapy in the treatment of arterial hypertension.– First International Symposium Hypertension, 1996.
77. Messerli F., Macdonald G., Brown M.J. et al. Are calcium antagonists safe? // *Lancet*.– 1995.– Vol. 346.– P. 767–769.
78. Messerli F., Bangalore S., Julius S. Risk/Benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first line therapy in hypertension // *Circ.*– 2008.– Vol. 117.– P. 2706–2715.
79. Messerli F., Grossman E. Beta-blocker therapy and depression // *JAMA*.– 2002.– Vol. 288.– P. 1845–1846.
80. Messerli F., Grossman E., Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? // *JAMA*.– 1998.– Vol. 279.– P. 1903–1907.
81. Messerli F.H., Beevers D.G., Franklin S.S., Pickering T.G. b-Blockers in hypertension – the emperor has no clothes: an open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension // *Amer. J. Hypertens.*– 2003.– Vol. 16.– P. 870–873.
82. Morelli E., Loon N., Meyer T. et al. Effects of converting-enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy // *Diabetes*.– 1990.– Vol. 39.– P. 76–82.
83. Nakamura M., Sato K., Nagano M. Estimation of aortic systolic blood pressure in community-based screening: the relationship between clinical characteristics and peripheral to central blood pressure differences // *J. Hum. Hypertens.*– 2005.– Vol. 19.– P. 251–253.
84. National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. Executive summary.– New York: K/DOQI Learning System (KLS)<sup>TM</sup>, 2002.– 94 p.
85. Neal B., MacMahon S., Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' collaboration // *Lancet*.– 2000.– Vol. 356.– P. 1955.
86. Neglia D., De Maria R., Masi S. et al. Effects of long-term treatment with carvedilol on myocardial blood flow in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Heart*.– 2007.– Vol. 93.– P. 808–813.
87. Niren K. Shah, Steven M. Smith, Wilmer W. Carvedilol Reduces Aortic Wave Reflection and Improves Left Ventricular/Vascular Coupling: A Comparison With Atenolol (CENTRAL Study) // *J. Clin. Hypertens.*– 2011.– Vol. 13.– P. 917–924.
88. Nur-Mammadova G., Mustafayev I. State of autonomic nervous system, penile hemodynamic and sexual function in men with arterial hypertension. Abstract // *J. Hypertens.*– 2010.– Vol. 28.– P. 475e.
89. Olsen M.H., Wachtell K., Neland K. et al: Losartan but not atenolol reduce carotid artery hypertrophy in essential hypertension. A LIFE substudy // *Blood Press.*– 2005.– Vol. 14.– P. 177–183.
90. Ong H. Beta-blockers in hypertension and cardiovascular disease // *Brit. Med. J.*– 2007.– Vol. 334.– P. 946–949.
91. Ong K., Delorme S., Pannier B. et al. on behalf of the investigators. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients // *J. Hypertens.*– 2011.– Vol. 29.– P. 1034–1042.
92. Opie L.H., Gersh B.J. *Drugs for the Heart.*– 7th ed.– Philadelphia: Elsevier, 2008.
93. Paravastu S.C., Mendonca D.A., da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*– 2009.– Vol. 38.– P. 66–70.
94. Parving H.H., Rossing P. The use of antihypertensive agents in prevention and treatment of diabetic nephropathy // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*– 1994.– Vol. 3.– P. 292–300.
95. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. et al. Dutch echocardiographic cardiac risk evaluation applying stress echocardiography study group. Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery // *Eur. Heart J.*– 2001.– Vol. 22.– P. 1353–1358.
96. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high risk patients undergoing vascular surgery. Dutch echocardiographic cardiac risk evaluation applying stress echocardiography study group // *New Engl. J. Med.*– 1999.– Vol. 341.– P. 1789–1794.
97. Polynia J., Barbosa L., Silva J., Bertoquini S. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with [beta]-blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers // *Blood Press. Monitor.*– 2010.– Vol. 15.– P. 235–239.
98. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G.F., for the COMET investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial // *Lancet*.– 2003.– Vol. 362.– P. 7–13.
99. Prisant L.M., Weir M.R., Frishmanwh et al. Self reported Sexual Dysfunction in Men and Woman Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide // *J. Clin. Hypertens.*– 1999.– Vol. 1.– P. 22–26.
100. Radack K., Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.*– 1991.– Vol. 151.– P. 1769–1776.
101. Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary: the Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes // *Eur. Heart J.*– 2007.– Vol. 28.– P. 88–136.
102. Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R. et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 54.– P. 1730–1734.
103. Rudberg S., Isterby R., Bangstad H.J. et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor or beta blocker on glomerular structural changes in young microalbuminuric patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia*.– 1999.– Vol. 42.– P. 589–595.
104. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-

- analysis // *Ann. Intern. Med.*– 2002.– Vol. 137.– P. 715–725.
105. Sawicki P.T., for the Diabetes Teaching and Treatment Programmes Working Group. Stabilisation of glomerular filtration rate over 2 years in patients with diabetic nephropathy under intensified therapy regimens // *Nephrol. Dial. Transplant.*– 1997.– Vol. 12.– P. 1890–1909.
106. Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies // *JAMA.*– 1996.– Vol. 275.– P. 1507–1513.
107. Sharma A.M., Pischon T., Hardt S. et al. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain. A systematic analysis // *Hypertens.*– 2001.– Vol. 37, N. 2.– P. 250–254.
108. Sharman J.E., Stowasser M., Fassett R.G. et al. Central blood pressure measurement may improve risk stratification // *J. Hum. Hypertens.*– 2008.– Vol. 22.– P. 838–844.
109. Shiri R., Koskimäki J., Häkkinen J. et al. Cardiovascular drug use and the incidence of erectile dysfunction // *Int. J. Impot. Res.*– 2007.– Vol. 19 (2).– P. 208–212.
110. Short P., Lipworth S., Elder D. et al. Effect of  $\beta$ -blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study // *Brit. Med. J.*– 2011.– Vol. 342.– P. 2549.
111. Silvestri A., Galetta P., Cerquetani E. et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo // *Eur. Heart J.*– 2003.– Vol. 24.– P. 1928–1932.
112. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality // *Proc. Amer. Thorac. Soc.*– 2005.– Vol. 2.– P. 8–11.
113. Staeson J.A., Wang J.G., Thigs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction // *J. Hypertens.*– 2003.– Vol. 21.– P. 1055.
114. Sugioka K., Hozumi T., Takemoto Y. et al. Early recovery of impaired coronary flow reserve by carvedilol therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a serial transthoracic Doppler echocardiographic study // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 45.– P. 318–319.
115. Sugioka K., Hozumi T., Takemoto Y. et al. Relation of early improvement in coronary flow reserve to late recovery of left ventricular function after beta-blocker therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Amer. Heart J.*– 2007.– Vol. 153.– P. 1080.
116. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.*– 1985.– Vol. 6.– P. 199–226.
117. Toblli J.E., Stella I., Inserra F. et al. Morphological changes in cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats // *Amer. J. Hypertens.*– 2000.– Vol. 13.– P. 686–692.
118. Toblli J.E., Stella I., Mazza O.N. et al. Protection of cavernous tissue in male spontaneously hypertensive rats: beyond blood pressure control // *Amer. J. Hypertens.*– 2004.– Vol. 17.– P. 516–522.
119. Tomita K., Marumo F. Effect of long-term carvedilol therapy on renal function in essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*– 1992.– Vol. 19, Suppl. 1.– P. 97–101.
120. Ushiyama M., Morita T., Kuramochi T. et al. Erectile dysfunction in hypertensive rats results from impairment of the relaxation evoked by neurogenic carbon monoxide and nitric oxide // *Hypertens. Res.*– 2004.– Vol. 27.– P. 253–261.
121. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Adverse Prognostic Significance of New Diabetes in Treated Hypertensive Subjects // *Hypertens.*– 2004.– Vol. 43.– P. 963–969.
122. Verza M., Ammendola S., Cambardella A. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive elderly patients with carvedilol // *Arch. Gerontol. Geriatr.*– 1996.– Vol. 22, Suppl. 1.– P. 143–147.
123. Viigma M., Doumas M., Vlachopoulos C. et al. Hypertension and sexual dysfunction: time to act // *J. Hypertens.*– 2011.– Vol. 29.– P. 403–407.
124. Vilkin S., Keistinen T., Tuuponen T., Kivela S.L. Survival and cause of death among elderly chronic obstructive pulmonary disease patients after first admission to hospital // *Respiration.*– 1997.– Vol. 64.– P. 281–284.
125. Wang Ji-Guang, Staessen J., Li Yan et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment a meta-analysis of randomized controlled trials // *Stroke.*– 2006.– Vol. 37.– P. 1933–1940.
126. Weidmann P., Boehlen M., de Courten M. Effects of different antihypertensive drugs on human proteinuria // *Nephrol. Dial. Transplant.*– 1993.– Vol. 8.– P. 582–584.
127. Wendt T. Acute hemodynamic effects of carvedilol in comparison with propranolol in patients with coronary heart disease // *J. Molec. Med.*– 1992.– Suppl. 2.– P. 93–97.
128. Wilkinson I., Franklin S., Hall I. et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects // *Hypertens.*– 2001.– Vol. 38.– P. 1461–1466.
129. Williams B.  $\beta$ -blockers and the treatment of hypertension // *J. Hypertens.*– 2007.– Vol. 25.– P. 1351–1353.
130. Williams B., Lacy P., for the CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics Analysis From the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 54.– P. 705–713.
131. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // *Circ.*– 2006.– Vol. 113.– P. 1213–1225.
132. Wysong C.S., Bradley H.A., Volmink J. et al. Beta-blockers for hypertension (Review). John Wiley & Sons, Ltd, 2012.– 77 p.
133. Wu T.C., Chen Y.H., Leu H.B. et al. Carvedilol, a pharmacological antioxidant, inhibits neointimal matrix metalloproteinase-2 and -9 in experimental atherosclerosis // *Free Radic. Biol. Med.*– 2007.– Vol. 43.– P. 1508–1522.
134. Yue T.L., Lysko P.G., Barone F.C. et al. Carvedilol, a new antihypertensive with unique antioxidant activity: potential role of cerebroprotection // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 1994.– Vol. 738.– P. 230–242.
135. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial // *Circ.*– 2002.– Vol. 106.– P. 2422–2427.

Поступила 11.12.2012 г.

## Чому ми боїмося призначити бета-адреноблокатори при артеріальній гіпертензії?

Г.Д. Радченко

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ*

*Наведено огляд даних літератури щодо ефективності та безпечності застосування  $\beta$ -адреноблокаторів у лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ). Розглянуто питання впливу препаратів цієї групи на частоту виникнення серцево-судинних ускладнень, на центральний артеріальний тиск та жорсткість артерій, на вуглеводний і ліпідний метаболізм, ураження органів-мішеней та якість життя пацієнтів з АГ. Зроблено висновок, що частота більшості побічних явищ  $\beta$ -адреноблокаторів у клінічних дослідженнях невисока та дуже*



перебільшується практичними лікарями. У пацієнтів з АГ та наявністю показань лікування цими препаратами більш корисне, ніж їх непризначення, зокрема у хворих на цукровий діабет, пацієнтів похилого віку, з метаболічним синдромом, обструктивними захворюваннями легень. При існуванні високого ризику виникнення побічних явищ переваги мають  $\beta$ -адреноблокатори з вазодилаторними властивостями.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія,  $\beta$ -адреноблокатори.

## Why are we afraid to administer beta-blockers in arterial hypertension?

G.D. Radchenko

*National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

*Contemporary data regarding efficiency and safety of beta-blockers in arterial hypertension treatment are reviewed in the article. Influence of beta-blockers on cardiovascular events, central blood pressure and arterial stiffness, glucose and lipid metabolism, target organ damage and quality of life in patients with arterial hypertension is analyzed. The rate of adverse events of beta-blockers is not high in clinical trials and is exaggerated by general practitioners. In patients with arterial hypertension having indications beta-blocker treatment is much more useful than no treatment, including patients with diabetes mellitus, metabolic syndrome, chronic obstructive pulmonary diseases and in the elderly. If there is a high risk of adverse reactions the beta-blockers with vasodilation are more preferable.*

**Key words:** arterial hypertension, antihypertensive therapy, beta-blockers.