

Этой статьей мы открываем раздел, в котором будем обсуждать место разных классов антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертензии, историю их создания, клинического применения и, наконец, их позиции в лечении артериальной гипертензии в настоящее время.

Роль β -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии: что мы знаем сегодня

Ю.В.Жернакова[✉], И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

β -Адреноблокаторы представляют собой один из самых универсальных классов препаратов, назначаемый при разных сердечно-сосудистых заболеваниях, и в то же время самый обсуждаемый в последние несколько лет в связи с появлением ряда публикаций с критическими замечаниями и исключением этого класса препаратов из группы приоритетных для лечения артериальной гипертензии (АГ), как, например, это произошло в Великобритании и США. Однако национальные рекомендации по диагностике и лечению АГ, а также рекомендации Европейского общества по гипертензии сохраняют свои позиции относительно β -адреноблокаторов, включая их на равных в список 5 основных классов антигипертензивных препаратов для лечения АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, β -адреноблокаторы.

[✉]juli001@mail.ru

Для цитирования: Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Роль β -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии: что мы знаем сегодня. Системные гипертензии. 2015; 1: 10–18.

The role of beta-blockers in the treatment of arterial hypertension: what do we know today

Yu.V.Zhernakova[✉], I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex, Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Beta adrenergic receptor blocking agents are one of the multi-function classes of the drugs, prescribing to treat various cardio-vascular diseases, and at the same time, this class have been mostly discussing for several years due to the number of publications with the critical comments and rule this class of drugs out from priority groups for the treatment of arterial hypertension (AH), as, for example, it took place in the United Kingdom and the United States. However, national guidelines for the diagnosis and treatment of arterial hypertension (AH), as well as the guidelines from the European Society of Hypertension keep the same position on the β -blockers, including them on equal ground with list of 5 major classes of antihypertensive drugs to treat AH.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, beta adrenergic receptor blocking agents.

[✉]juli001@mail.ru

For citation: Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. The role of beta-blockers in the treatment of arterial hypertension: what do we know today. Systemic Hypertension. 2015; 1: 10–18.

β -Адреноблокаторы (β -АБ) относятся к так называемым «старым» препаратам, применяемым для лечения артериальной гипертензии (АГ), с ними проводятся сравнительные исследования «новых» классов антигипертензивных препаратов (АП), таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и/или блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА).

Официальная дата открытия адренорецепторов приходится на 1948 г., когда Раймондом Алквистом (Raymond P.Ahlquist) была предложена гипотеза о существовании 2 типов рецепторов (α и β), за счет которых реализуются эффекты катехоламинов [1]. Как он написал позднее, к моменту публикации его теории уже были известны 3 класса адренергических средств (α -адреноблокаторы и стимуляторы, β -адреномиметики), 4-й класс – β -АБ был предсказан, но появился лишь через 10 лет.

Первые β -АБ обладали выраженными свойствами частичного агониста, вызывали тяжелые побочные эффекты и не могли использоваться в клинике. Лишь в 1962 г. был синтезирован пропранолол, который считается первым конкурентным β -АБ, нашедшим клиническое применение. Позже, в 1967 г., A.Lands и соавт. открыли подтипы β_1 - и β_2 -адренорецепторов, в результате чего была разработана концепция селективной (избирательной) β_1 -адреноблокады [2]. За эти работы в 1988 г. профессор J.Black получил Нобелевскую премию. С тех пор на рынок успешно выведено более 20 β -АБ;

по распространенности и простоте применения они могут соперничать с ацетилсалициловой кислотой. В 2001 г. Mylan Laboratories выкупила лицензию у Janssen Pharmaceutica N.V. на производство небиволола – это последний β -АБ, который дополнительно обладает способностью вызывать вазодилатацию за счет высвобождения оксида азота. β -АБ стали традиционным медикаментом для большинства больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

β -АБ можно разделить на подгруппы в зависимости от их фармакодинамических особенностей или специфических фармакокинетических качеств (табл. 1). К ним относятся селективность по отношению к подтипам рецепторов (β_1 и β_2), внутренняя симпатомиметическая активность (т.е. их действие как частичного агониста), сочетанное действие на α -адренорецепторы, способность растворяться в воде и липидах (гидрофильность и липофильность), продолжительность действия. Необходимо отметить, что для β -АБ в меньшей степени характерно так называемое группа-специфическое качество из-за большой вариабельности их эффектов.

β_1 -Селективные β -АБ имеют существенные преимущества перед неселективными, поскольку они в значительно меньшей степени повышают периферическое сопротивление сосудов, больше угнетают вазоконстрикторную реакцию на катехоламины, реже вызывают гипогликемию у больных сахарным диабетом (СД) и синдром отмены.

Считается, что β_1 -селективные β -АБ более безопасны у больных с obstructивными заболеваниями легких, оказывают минимальное действие в отношении липидного обмена. Высказывается мнение, что антигипертензивное действие селективных β -АБ превышает таковое неселективных. В настоящий момент среди доступных β -АБ наибольшей β_1 -селективностью обладают бисопролол и небиволол, индекс кардиоселективности которых в разы превосходит этот показатель для часто используемого в России атенолола.

Ряд β -АБ обладает дополнительными фармакологическими свойствами, среди которых следует отметить наличие внутренней симпатомиметической активности, т.е. способности к одновременной блокаде и стимуляции β -адренорецепторов, а также наличие вазодилатирующей активности (карведилол, небиволол).

Существенное значение имеет растворимость β -АБ в средах, в зависимости от которой выделяют гидрофильные (атенолол, надолол, соталол), липофильные (метопролол, бетаксолол, пропранолол и др.) и амфотропные препараты (бисопролол). Для липофильных β -АБ характерны: высокая биодоступность, быстрое всасывание, достаточно короткий период полувыведения, а также способность проникать в центральную нервную систему (ЦНС). Следует принимать во внимание, что липофильные β -АБ подвергаются метаболизму в печени с участием цитохрома CYP 2D6. Указанный механизм исключительно чувствителен к метаболическому статусу и влиянию конкурентных агентов, имеющих аналогичный путь метаболизма. Эти факторы способствуют нестабильности концентрации препаратов, что особенно актуально у пожилых пациентов, для которых характерна низкая толерантность к колебаниям концентрации [2]. Помимо этого, липофильные β -АБ способны взаимодействовать с рядом препаратов, вследствие чего имеют большую частоту побочных эффектов со стороны ЦНС. В противоположность этому гидрофильные β -АБ хуже абсорбируются, имеют больший период полувыведения и экскретируются почками, что в условиях почечной дисфункции, типичной для пациентов старших возрастных групп, может быть причиной повышения концентрации [2].

Особыми свойствами обладает бисопролол (Конкор), который, растворяясь и в жирах, и в воде, относится к категории амфотропных препаратов. Бисопролол имеет два пути элиминации – почечную экскрецию и печеночный метаболизм, что обеспечивает большую безопасность применения этого β -АБ у больных с сопутствующими поражениями печени и почек, пожилых больных, а

также низкий риск взаимодействия с такими лекарственными препаратами, как циметидин, барбитураты, фенитоин, рифампицин и др. Однако благодаря способности растворяться в жирах для бисопролола характерны высокая биодоступность и фармакодинамические преимущества липофильных β -АБ.

Антигипертензивное действие β -АБ опосредуется разными механизмами: под их влиянием уменьшаются сердечный выброс и частота сердечных сокращений (ЧСС), β -АБ влияют на ренин-ангиотензиновую систему (РАС), снижая уровень ренина (на 60%). В первые недели лечения на фоне приема β -АБ, как правило, развивается блокада периферических β_2 -адренорецепторов с повышением периферического сосудистого сопротивления, однако в последующем тонус сосудов возвращается к исходному уровню или даже снижается. Уменьшение периферического сопротивления сосудов имеет важное значение в поддержании гипотензивного эффекта β -АБ [3].

Наряду с диуретиками β -АБ стали первыми препаратами, при лечении которыми было доказано, что антигипертензивная терапия (АГТ) уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных АГ. В настоящее время в соответствии с российскими (2013 г.) и европейскими рекомендациями (2013 г.) по диагностике и лечению АГ β -АБ по-прежнему входят в состав 5 основных классов АГП в качестве равноценного выбора для стартовой терапии. В качестве ограничения для применения β -АБ фигурирует использование комбинации β -АБ и диуретика у пациентов с метаболическим синдромом и СД типа 2 [4].

Однако авторы некоторых других рекомендаций, в частности британских рекомендаций Национального института совершенствования клинического мастерства (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) 2006 г., исключили β -АБ из препаратов 1-го ряда для лечения АГ, что вызвало многочисленные дискуссии. Эта позиция сохранена и в последней версии рекомендаций (NICE, 2011) [5]. Согласно этим рекомендациям лечение пациентов с АГ следует начинать или с ИАПФ, или с антагонистов кальция (АК), затем их комбинировать и добавлять диуретики, только после этого могут назначаться β -АБ. В рекомендациях Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению АГ (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC 8) от 2014 г. авторы заявили, что только 4 класса АГП: ИАПФ, сартаны, АК или тиазидные диуретики – являются разумным выбором для старта АГТ

Таблица 1. Классификация β -АБ

	Свойства	Препарат
Соотношение β_1 -/ β_2 -рецепторов	Неселективные	Пропранолол, тимолол, пиндолол, надолол, соталол, окспренолол, алпренолол
	β_1 -Селективные	Атенолол, бисопролол, метопролола сукцинат, ацебутолол, целипролол, бетаксолол, эсмолол
Мембраностабилизирующее действие	С дополнительным вазодилатирующим эффектом	Лабеталол, карведилол, небиволол
	С мембраностабилизирующим действием	Пропранолол, лабеталол, ацебутолол, метопролол, пиндолол
Внутренняя симпатомиметическая активность	С внутренней симпатомиметической активностью	Окспренолол, пиндолол, ацебутолол
	Без внутренней симпатомиметической активности	Пропранолол, надолол, тимолол, соталол, карведилол, метопролол, атенолол, бетаксолол, бисопролол, небиволол
Растворимость в жирах и воде	Жирорастворимые	Надолол, соталол, ацебутолол, атенолол, бетаксолол, целипролол, бисопролол
	Водорастворимые	Атенолол, бисопролол
Пути элиминации	Выводятся печенью	Метопролол, бетаксолол, пропранолол, окспренолол, лабеталол, карведилол
	Выводятся почками	Атенолол, надолол
	Выводятся двумя путями	Ацебутолол, пиндолол, соталол, тимолол, бисопролол

[6]. Рекомендации американского и международного обществ по гипертонии (American Society of Hypertension/International Society of Hypertension, ASH/ISH) выделили ИАПФ или БРА для больных в возрасте до 60 лет и АК или тиазидные диуретики для больных старше 60 лет, тогда как β-АБ вовсе не были включены в перечень рекомендуемых лекарственных средств для лечения неосложненной АГ [7].

Что же послужило причинами, по которым возникли ограничения в использовании β-АБ? Во-первых, появились данные метаанализов, в которых демонстрируется, что β-АБ хуже, чем другие АГП, уменьшают частоту возникновения ССО; во-вторых, считается, что β-АБ не снижают центральное артериальное давление (АД) и не влияют на жесткость артерий; в-третьих, под влиянием β-АБ нарушается липидный и углеводный обмен; в-четвертых, β-АБ вызывают побочные явления, которые могут влиять на качество жизни пациентов с АГ.

Неоднозначное отношение к использованию β-АБ в лечении неосложненной АГ, основанное на множестве разнообразных данных, способных поставить под сомнение полезность и даже обвинить во вреде целый класс прекрасно зарекомендовавших себя препаратов, нуждается в подробном анализе.

Начиная с 1998 г. были опубликованы результаты ряда метаанализов, которые основывались в первую очередь на данных исследований MRCold, ASCOT и LIFE [9–11] и свидетельствовали, что β-АБ малоэффективны в предупреждении кардиоваскулярных событий в сравнении с другими АГП. В 2009 г. F.Messerli и соавт. были опубликованы результаты еще одного метаанализа, в котором говорилось об увеличении риска возникновения СД на фоне терапии диуретиками и β-АБ. Согласно этому метаанализу β-АБ увеличивают риск возникновения СД на 4% по сравнению с плацебо и на 31% – по сравнению с другими АГП, аналогичные данные были получены W.Elliott и P.Meyer, подтверждающие увеличение риска СД на фоне приема β-АБ на 25% [12]. Таким образом, оказалось, что β-АБ достоверно не влияют ни на общую, ни на кардиоваскулярную смертность, ни на частоту развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с другими АГП, в связи с чем авторы сделали выводы, что β-АБ отрицательно влияют на метаболизм и неэффективны в предупреждении кардиоваскулярных осложнений.

Проведенный британскими исследователями в 2007 г. анализ «эффективность–стоимость» показал нецелесообразность назначения β-АБ больным АГ ввиду их невысокой способности предупреждать негативные события и более высокой стоимости в сравнении с диуретиками [13]. В основу рекомендаций NICE легли убеждения о необходимости назначения дорогостоящих, но высокоэффективных ИАПФ и АК, а также относительно эффективных, но отличающихся низкой стоимостью диуретиков; как мы уже говорили выше, эти положения сохраняются в британских рекомендациях и по сей день [5]. Примечательно, что в данном анализе негативное влияние β-АБ проявилось лишь увеличением частоты возникновения СД (табл. 2).

Относиться к этим выводам стоит внимательно, но с долей здоровой критики. В первую очередь необходимо обратить внимание на то, что такие крупные исследования, как ASCOT-BPLA и LIFE, которые легли в основу представленных метаанализов, характеризовались дизайном с ранним использованием комбинированной терапии, так что подавляющее большинство пациентов, рандомизированных к получению β-АБ, фактически получали комбинацию β-АБ с диуретиком. В исследовании ASCOT в конце наблюдения монотерапию амлодипином получали лишь 15% больных, а монотерапию ателололом – лишь 9%, т.е., по сути, сравнивались группы амлодипин + периндоприл и ателолол + бендрофлуметиазид. Кроме того, исследование LIFE проводилось у селективной группы пациентов с четкими признаками гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и его результаты никак не могут распространяться на всю популяцию больных АГ.

С позиций строгой доказательной медицины нельзя трактовать все исследования, «компрометирующие» β-АБ как однозначное поражение. Например, исследование INVEST [14], которое также часто упоминается в ряду поставивших под сомнение актуальность β-АБ, основано на начальной терапии β-АБ, дополненной у большинства пациентов тиазидным диуретиком. В этом исследовании комбинация ателолола с гидрохлоротиазидом ничем не отличалась по влиянию на первичную конечную точку (смерть от любой причины, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) от комбинации АК верапамила и ИАПФ трандолаприла. В исследовании ASCOT-BPLA также терапия, основанная на β-АБ, и терапия, основанная на АК, в равной степени снижали частоту развития первичной конечной точки (фатальные исходы, связанные с ишемической болезнью сердца – ИБС, и нефатальный ИМ). Статистически значимой была разница по предотвращению осложнений АГ, прежде всего развития СД и инсульта.

Проведенные в последние годы метаанализы, обобщившие влияние различных АГП на исходы АГ, по-разному оценили роль β-АБ в лечении АГ. Значительно реже стали высказываться против β-АБ после публикации данных наибольшего метаанализа по сравнению разных АГП (см. рисунок), включавшего 147 исследований и 958 тыс. пациентов [15]. Указывалось, что все классы одинаково уменьшают риск развития осложнений при одинаковом снижении АД. β-АБ имеют преимущества в предупреждении коронарных событий у больных с ИБС – снижение риска на 29% против 15% на фоне других АГП. Положительный эффект β-АБ был ограничен несколькими годами после ИМ: на 31% снижался риск у лиц, недавно перенесших инфаркт, по сравнению с 13% у лиц с ИБС, но без недавнего инфаркта. При исключении исследований, в которых изучали β-АБ у больных с ИБС, оказалось, что снижение систолического (САД)/диастолического АД на 10/5 мм рт. ст. на фоне всех АГП приводит к уменьшению риска коронарных событий на 22% и инсульта – на 41%, что было сопоставимо с расчетами по ожидаемому снижению риска на 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

Таблица 2. Относительный риск развития неблагоприятных событий на фоне приема различных классов АГП. Адаптировано из NICE/British Hypertension Society, 2007 г.

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

ты развития инсульта. Таким образом, этот метаанализ подтвердил то, что отказываться от β -АБ не следует они оказывают защитное сердечно-сосудистое действие, кроме того, имеют дополнительные преимущества при назначении больным с ИБС после ИМ.

Однако в октябре 2012 г. в журнале Американской медицинской ассоциации S.Bangalore и соавт. опубликовали результаты исследования Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH), в котором ставилось под сомнение использование β -АБ даже у пациентов с ИБС без сердечной недостаточности (СН) [16]. Данное исследование представляло собой реестр из 44 708 пациентов, 14 043 (31%) из которых имели в прошлом ИМ, 12 012 (27%) – документированную ИБС, но без инфаркта в анамнезе, у 18 653 (42%) были только факторы риска. Оказалось, что в частоте развития событий не было разницы между группами принимавших и не принимавших β -АБ в подгруппах с ИБС, а у пациентов с наличием только факторов риска частота осложнений была даже выше на фоне приема β -АБ, в связи с чем были высказаны сомнения в необходимости назначения β -АБ пациентам с хронической ИБС без ИМ в анамнезе.

В этом же 2012 г. опубликован последний метаанализ экспертов Кохрановского сотрудничества (табл. 3), во многом повторивший результаты метаанализа тех же авторов 2006 г. Согласно этому метаанализу β -АБ действительно могут уступать некоторым классам АГП по показателям общей смертности и частоте сердечно-сосудистых событий – ССС (АК), по инсультам (АК и ИАПФ) и равноценны АК, ИАПФ и диуретикам по ИБС [17].

Еще одним возможным недостатком исследований, приведенных в качестве негативных в отношении β -АБ, может быть использование атенолола как препарата сравнения. Как известно, β -АБ являются достаточно неоднородной группой препаратов: они сильно различаются между собой по продолжительности действия, селективности эффекта в отношении β_1 -адренорецепторов, наличию дополнительных свойств. Поэтому вряд ли можно с уверенностью утверждать, что выводы упомянутых выше метаанализов можно распространять на все β -АБ. Однако современные селективные β -АБ (бисопролол, небиволол и др.) не использовались в крупных контролируемых рандомизированных исследованиях у больных АГ. В небольших и краткосрочных исследованиях высокоселективные β -АБ зарекомендовали себя при АГ с наилучшей стороны, в первую очередь в плане их хорошей переносимости и удобства применения (1 раз в сутки). Что касается атенолола, то, критикуя этот АГП, не следует забывать его весомую доказательную базу в виде исследования UKPDS (United Kingdom Hypertension in Diabetes Study), в котором продемонстрировано его положительное влияние на вероятность ССО у больных АГ и СД, причем по этому действию атенолол по крайней мере не уступал ИАПФ каптоприлу [18], а также в виде исследования INVEST, о котором упоминалось выше [14]. Очень мало данных об эффективности β -АБ с вазодилатирующими свойствами, благодаря которым влияние на прогноз может отличаться от других β -АБ. В дальнейшем нужны рандомизированные клинические исследования у пациентов с АГ (без ИБС) по оценке влияния β -АБ на все конечные точки по сравнению с другими классами АГП, по сравнению β -АБ между собой и по оценке у пожилых и молодых.

В любом случае вышеупомянутые метаанализы, основанные на изучении АГТ, инициированной с β -АБ, хорошо иллюстрируют трудности, присущие многим исследованиям, в которых комбинированная терапия препятствует оценке свойств отдельных ее компонентов.

Еще одним камнем преткновения, препятствующим единодушию в оценке влияния β -АБ на ССС, является отсутствие систематического анализа возможной роли меньшего снижения АД на терапии β -АБ в тех исследованиях, в которых они в недостаточной степени препятствовали развитию инсульта. Например, данные ASCOT

по инсульту в метаанализе Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration проясняют, что отношение рисков очень близко к ожидаемому вследствие различия САД на 2,7 мм рт. ст. между лечением комбинацией β -АБ+диуретик и АК+ИАПФ. В целом, однако, β -АБ не являются систематически менее эффективными по отношению к другим АГП в части их способности снижать АД. Анализ более 40 тыс. пациентов с АГ под влиянием монотерапии разными классами АГП показал некоторое превосходство терапии β -АБ [19] в снижении плечевого АД, но не центрального. Ряд авторов высказывают сомнения в эффективности β -АБ снижать число неблагоприятных ССС именно вследствие недостаточного снижения ими центрального АД. В популяционном исследовании STRONG было показано, что именно центральное АД имеет большее прогностическое значение: увеличение центрального пульсового АД на 10 мм рт. ст. приводит к достоверному увеличению риска осложнений на 23%, в то время как увеличение пульсового АД на плечевой артерии на те же 10 мм рт. ст. недостоверно ассоциируется с увеличением осложнений [20].

В исследовании ASCOT было продемонстрировано, что разные препараты при одинаковом снижении АД на плечевой артерии по-разному снижают центральное АД. Препараты, которые вызывают периферический спазм артерий, в частности β -АБ, способствуют увеличению амплитуды отраженной волны (волны, движущейся в обратном направлении от прямой пульсовой волны, возникающей вследствие ее отражения от места изгиба артерий, сужения, спазма и т.д.) и увеличивают давление прироста (давление, возникающее в результате суммации пульсовых волн прямой и отраженной в систолу), вызывая дополнительную нагрузку на сердце. Кроме того, увеличение давления прироста может происходить за счет удлинения систолы в результате снижения ЧСС на фоне применения β -АБ. Уменьшение ЧСС на 10 уд/мин, согласно исследованию ASCOT, обеспечивает повышение центрального САД на 3 мм рт. ст. и индекса прироста (отношение давления прироста к пульсовому АД, выраженное в процентах) – на 2,5% [21, 22]. Подтверждением отрицательного влияния β -АБ на давление прироста являются результаты метаанализа H.Charlotte и соавт., в котором продемонстрировано, что β -АБ – единственный класс АГП, ассоциирующийся с увеличением индекса прироста (отношение давления прироста к пульсовому АД, выраженное в процентах) по сравнению с плацебо [23].

Это наблюдение нуждается в подтверждении, хотя его реальное воздействие на АГТ может быть небольшим, потому что разница между периферическим и центральным АД, как известно, уменьшается в старшем возрасте [24, 25], когда АГ больше всего распространена.

Кроме того, рядом исследований показано, что β -АБ по степени снижения скорости распространения пульсовой волны достоверно не уступают ни АК, ни диуретикам, ни ИАПФ. Поэтому если β -АБ хорошо снижают АД (достигается целевой уровень), то они положительно влияют и на жесткость артерий. β -АБ с вазодилатирующими свойствами

Относительный риск коронарных событий на фоне лечения β -АБ и другими АГП.

	Число исследований	Число пациентов	Относительный риск (95% доверительный интервал)
Исследования с β-АБ			
• С ИБС:	37	2524	■ 0,71 (0,66–0,78)
– после острого инфаркта	27	5155	■ 0,69 (0,62–0,76)
– хроническая ИБС	11	369	■ 0,87 (0,71–1,06)
• Без ИБС	6	851	■ 0,89 (0,78–1,02)
Исследования без β-АБ			
• С ИБС	37	5834	■ 0,85 (0,79–0,91)
• Без ИБС	24	3217	■ 0,84 (0,79–0,90)
Все исследования без β-АБ у больных с ИБС	64	9417	■ 0,85 (0,81–0,89)
Препарат лучше Плацебо лучше			

Таблица 3. Сравнение эффективности β-АБ с плацебо и другими классами АГП (адаптировано из метаанализа Кохрановского сотрудничества, 2012)

Событие, группа сравнения	Число исследований	Число участников	Влияние, 95% доверительный интервал
Плацебо или отсутствие лечения			
• Общая смертность	4	23613	
• Коронарные события	4	23613	0,99 (0,88–1,11)
• Инсульт	4	23613	0,93 (0,81–1,07)
• Сердечно-сосудистая смертность	4	23613	0,80 (0,66–0,96)*
• Сердечно-сосудистая заболеваемость	4	23613	0,93 (0,80–1,09)
• Отмена из-за НЯ	3	-	0,88 (0,79–0,97)
– Окспренолол	1	6357	0,95 (0,87–1,04)
– Атенолол или пропранолол	2	16372	6,35 (3,94–10,22)
Диуретики			
• Общая смертность	5	18241	1,04 (0,91–1,19)
• Коронарные события:	4	18135	1,12 (0,82–1,54)
– <65 лет	3	15952	0,97 (0,81–1,17)
– >65 лет	1	2183	1,63 (1,15–2,32)
• Инсульт:	4	18135	1,17 (0,65–2,09)
– кардиоселективные	3	9435	0,92 (0,55–1,54)
– неселективные	1	8700	2,28 (1,31–3,95)
• Сердечно-сосудистая смертность	3	17452	1,09 (0,90–1,32)
• Сердечно-сосудистая заболеваемость	4	18135	1,13 (0,99–1,28)
• Отмена из-за НЯ	3	11566	1,69 (0,95–3,00)
АК			
• Общая смертность	4	44825	1,07 (1,00–1,14)
• Коронарные события	3	44167	1,05 (0,96–1,15)
• Инсульт	3	44167	1,24 (1,11–1,40)
• Сердечно-сосудистая смертность	4	44825	1,15 (0,92–1,46)
• Сердечно-сосудистая заболеваемость	2	19915	1,18 (1,08–1,29)
• Отмена из-за НЯ	2	21591	1,20 (0,71–2,04)
Блокаторы РАС			
• Общая смертность	3	10828	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)
• Сердечно-сосудистая смертность	3	10828	1,09 (0,92–1,29)
• Сердечно-сосудистая заболеваемость:	3	10828	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 НЯ	2	9951	1,41 (1,29–1,54)

Примечание. НЯ – нежелательные явления; * данные достоверны.

ми обладают дополнительными положительными эффектами (влияние на эластические свойства емкостных сосудов, функцию эндотелия, уменьшение периферической вазоконстрикции), которые нивелируют эффект уменьшения ЧСС и препятствуют негативному влиянию на индекс прироста. Небиволол в дозах, вызывающих такое же снижение АД, как атенолол, урежает сердечный ритм значительно меньше [26] и из-за меньшей брадикардии в сочетании с периферической вазодилатацией позитивно влияет на центральное АД в сравнении с атенололом [27].

В том случае если у пациента АГ сочетается с ИБС, СН, систолической дисфункцией, нарушениями ритма, то нет ни одного метаанализа или исследования, которые бы показали, что β-АБ назначать в этой ситуации не следует.

Нет сомнения, что β-АБ (преимущественно неселективные), так же как и диуретики (особенно при их сочетании с β-АБ), имеют неблагоприятные метаболические эффекты и способствуют возникновению СД [12, 28], особенно у пациентов с метаболическим синдромом или нарушениями углеводного обмена [29–31]. Наиболее часто негативное влияние β-АБ опосредуется их гемодинамическими эффектами. В норме скелетные мышцы являются основными потребителями глюкозы, если нарушено их кровоснабжение (а это возможно, когда β-АБ вызывают периферический вазоспазм), то они не усваивают глюкозу, развивается инсулинорезистентность и уровень ее в крови повышается. Назначение селективных β-АБ в обычных дозах мало влияет на этот процесс. Кроме того, лечение β-АБ может также влиять на секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы. β-АБ способны подавлять первую фазу секреции инсулина, возможно, посредством угнетения β₂-опосредованного высвобождения инсулина.

Значимость влияния β-АБ на метаболические показатели и развитие СД также может быть была преувеличена

из-за способа получения результатов проспективных исследований, ограничившихся анализами изменений глюкозы плазмы или антидиабетическими предписаниями пациентам, первоначально не имеющим СД (или с глюкозой крови ниже 7,0 ммоль/л). Действительно, недавний анализ данных 3,8-летнего исследования ELSA показал, что новые случаи СД у пациентов исходно без диабета в конце исследования не подтверждались. Однако общий баланс был положительным для впервые возникшего СД [31]. Кроме того, все еще неясно, несет ли вызванный препаратом СД тот же самый отрицательный прогноз, что и естественно возникший. Некоторые авторы показали, что пациенты с новыми случаями СД, развившегося на фоне применения β-АБ, не имели более высокой частоты ССС как во время исследования, так и в течение нескольких лет после него [32, 33], тогда как другие подчеркивали противоположные заключения [33–36]. Кроме того, β-АБ, обладающие высокой селективностью в отношении β₁-адренорецепторов, не только не приводят к развитию СД, но даже могут снизить уровень глюкозы крови натощак (бисопролол). В исследовании GEMINI [37] карведилол имел меньше отрицательных воздействий на гликированный гемоглобин, общий холестерин и триглицериды, чем метопролол, а небиволол в отличие от метопролола улучшал чувствительность к инсулину [38] и оказывал такие же метаболические эффекты, как и ИАПФ [39]. По данным исследований, проведенных в ИКК им. А.Л.Мясникова, высокоселективные β-АБ и β-АБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами также положительно влияли на показатели углеводного и липидного обмена [40].

Также верно, что при сравнении с другими препаратами в исследованиях, использующих субклиническое поражение органов-мишеней как первичную конечную точку, β-АБ были менее сильными, чем ИАПФ, БРА и АК, в уменьшении массы миокарда ЛЖ [41], толщины комплекса ин-

тима-медиа [31], аортальной жесткости [42], и это, как можно предполагать, в конечном счете приводит к меньшей сердечно-сосудистой протекции. Но если подойти к оценке результатов исследований более тщательно с методической точки зрения, то в исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) у пациентов с «мягкой» гипертензией (1-й степени) не было обнаружено каких-либо различий между ИАПФ и β -АБ в уменьшении выраженности гипертрофии ЛЖ [43]. В исследовании LIFE в подгруппе больных, изначально имевших СД, атенолол в сравнении с лозартаном показал большую эффективность (-11,4 и -18,4 г/м² соответственно). Кроме того, при обсуждении β -АБ не должно быть проигнорировано, что это не однородный класс и что высокоселективные вазодилатирующие β -АБ, такие как бисопролол, карведилол и небиволол, не разделяют отрицательные свойства, описанные для других препаратов этого класса. В одном из сравнительных рандомизированных исследований [44] бисопролол, хотя и статистически незначимо, приводил к более выраженной регрессии гипертрофии ЛЖ, чем эналаприл, при этом отмечались улучшение диастолической функции ЛЖ и повышение резервов коронарного кровотока. И бисопролол, и карведилол, и небиволол использовались в исследованиях по СН (нужно признать, что не при АГ) и показали способность к снижению смертности и частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной деятельности [45]. В исследовании COMET лечение карведилолом сопровождалось меньшим количеством вновь возникших случаев СД, чем лечение метопрололом [46], в исследовании SENIORS на терапии небивололом СД развивался так же часто, как и на плацебо [47]. При сравнении с метопрололом карведилол приводил к значительно меньшему количеству случаев микроальбуминурии и прогрессирования протеинурии у пациентов с АГ и СД [37], а

небиволол показал улучшение резерва коронарного кровотока и давления наполнения ЛЖ при гипертоническом сердце [48].

Среди ограничений, упоминаемых при назначении β -АБ, наиболее часто врачи называют бронхообструкцию, эректильную дисфункцию (ЭД), нарушение периферического кровотока. Единственным противопоказанием к назначению β -АБ среди упомянутых является бронхиальная астма (БА). Все другие состояния обуславливают предосторожности при назначении этих АГП. СН и ИБС часто сопровождаются хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). 37% больных с ХОБЛ умирают от сердечно-сосудистых событий и 34% – собственно от ХОБЛ [49, 50]. Таким пациентам желательно проводить тщательный мониторинг функции легких во время подбора дозы и проведения лечения β -АБ. Как правило, высокоселективные β -АБ и β -АБ с вазодилатирующими свойствами мало влияют на показатели внешнего дыхания [51]. В настоящее время ряд исследований, проведенных на ограниченном числе больных, показал, что применение небольших доз высокоселективных β -АБ (бисопролол, небиволол, метопролола сукцинат замедленного высвобождения) допустимо у пациентов с ХОБЛ [52–56] под контролем показателей функции внешнего дыхания. В исследовании пациентов с изолированной систолической АГ и ИБС с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких и СД изучалось влияние наиболее часто применяемых в клинической практике β -АБ (атенолола, метопролола и бисопролола) на спирометрические показатели, углеводный обмен и качество жизни. Показано, что бисопролол не оказывал влияния на бронхиальную проходимость, не ухудшал углеводный обмен у пациентов с СД и достоверно улучшал качество жизни. Таким образом, терапия бисопрололом является более предпочти-

Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Прием один раз в сутки для лечения АГ, ИБС и ХСН
Думай симпатически!



Сокращённая информация по назначению.

Торговое название. Конкор®, Конкор® Кор. **МНН или группировочное название:** бисопролол. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания.** Конкор®: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность. Конкор® Кор: хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к бисопрололу или вспомогательным веществам, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада (AV) II и III степени без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия, артериальная гипотензия, тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитом (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром. Таблетки не следует разжевывать или растирать. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. При артериальной гипертензии и стабильной стенокардии начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 10 мг. Предварительным условием для лечения ХСН является стабильная хроническая сердечная недостаточность без признаков обострения. При ХСН начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. **Побочное действие.** Головокружение, головная боль, астения, повышенная утомляемость, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, тошнота, рвота, диарея, запор. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. С осторожностью.** Проведение десенсибилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет, АВ блокада I степени, выраженная почечная недостаточность, выраженные нарушения функции печени, псориаз, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев, строгая диета. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

*По времени проведения исследования.

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2; 353 (9146): 9-13.
2. Janka H.U. et al. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986; 8 (Suppl. 11): 96-99.
3. Van de Ven L.L., van Leeuwen J.T., Smit A.J. *VASA*. 1994; 23 (4): 357-362.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата.

Дата выхода рекламы: март 2015.
Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1, Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25 www.takeda.com.ru



- Первый* бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹
- Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов^{2,3}
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью⁴

тельной по сравнению с применением метопролола и атенолола при лечении пациентов с сопутствующими ХОБЛ и/или СД [57]. Имеются опубликованные сведения, что применение высокоселективных β -АБ при легкой и средней степени тяжести БА не приводило к развитию значимых побочных эффектов [58]. По результатам мета-анализов показано, что 1-я доза высокоселективных β -АБ часто вызывает небольшое снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, не приводящее к неблагоприятному влиянию на респираторный тракт, по сравнению с плацебо. Дальнейшее лечение β -АБ длительностью до нескольких недель не вызывало ухудшения показателей функции внешнего дыхания и клинических проявлений БА. При этом длительное применение β -АБ приводило к приросту спирометрических показателей и увеличению ответа на пробу с β -агонистом при сочетанном применении β -АБ и β -агонистов [52, 59, 60].

Говоря о влиянии препаратов на сексуальную функцию, необходимо учитывать несколько факторов. Во-первых, регулярный прием терапии чаще начинается в возрасте 50 лет и старше, т.е. в то же время, когда развивается ЭД. Эти два события могут проходить параллельно, независимо друг от друга. Во-вторых, у людей старше 60 лет любое значительное снижение АД может вызывать снижение 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 вообще не отказался от терапии. В-третьих, прием некоторых препаратов действительно может ассоциироваться с ЭД, равно как и с увеличением сексуальной активности. Наиболее часто ЭД встречается на фоне приема тиазидных диуретиков и спиронолактона. На втором месте стоят препараты, влияющие на ЦНС (клонидин, α -метилдопа, резерпин, гуанетидин). На третьем – β -АБ. Вместе с тем пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями могут самостоятельно ограничивать свою половую активность, опасаясь развития осложнений.

Негативное влияние тиазидных диуретиков связано с общим снижением кровотока на фоне снижения АД, с повышением активности РАС (ангиотензин II играет ведущую роль в прекращении эрекции), метаболическими нарушениями (гипокалиемия – мышечная слабость, гипергликемия – снижение активности центра возбуждения). β -АБ, особенно неселективные, вероятно, также в результате снижения периферического кровотока и α -адреностимуляции могут снижать либидо и ухудшать сексуальную функцию. Кроме того, вмешиваясь в липидный обмен, возможно, они влияют на выработку половых гормонов [61].

При приеме высокоселективного β -АБ бисопролола, по данным Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, только 0,26% пациентов имели сексуальную дисфункцию, из них 70% мужчин были в возрасте старше 50 лет, как сопутствующую терапию принимали силденафил, ацетилсалициловую кислоту, диазепам, лансопразол. 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, все они способствовали улучшению кровотока полового члена при эффективном снижении системного АД [62].

При медленном титровании β -АБ хорошо переносятся и пациентами с нарушенным периферическим кровотоком [63]. Согласно метаанализу 11 исследований с применением β -АБ у пациентов с перемежающейся хромотой не наблюдалось существенного ухудшения симптоматики [64]. В другом метаанализе по применению атенолола, пропранолола, пиндолола и метопролола также не обнаружено данных, свидетельствующих о негативном влиянии β -АБ на величину дистанции, которую может пройти пациент с перемежающейся хромотой, на симптомы перемежающейся хромоты, кровоток, сосудистое сопротивление и температуру кожи. Однако β -АБ следует осторожно использовать у пациентов с критической ишемией, которым любое острое снижение АД противопоказано [65]. Препаратами выбора в данном случае также должны быть высокоселективные β -АБ (бисопролол) и β -АБ с вазодилатирующими свойствами (небиволол, карведилол). Назначение β -АБ пациентам с заболеваниями периферических артерий так же, как при ХОБЛ, ассоциируется с улучшением прогноза [66].

Таким образом, рекомендации по отказу от β -АБ как от препаратов 1-й линии у пациентов с АГ как минимум необоснованны и не учитывают:

- дизайн исследований, включенных в основные метаанализы, отрицательно характеризующие β -АБ (возраст больных, использование комбинаций на ранних этапах и т.д.);
- данные исследования UKPDS – единственного сравнившего режим приема ИАПФ и β -АБ в качестве терапии 1-й линии у пациентов молодого и среднего возраста, доказавшего преимущества β -АБ по всем первичным конечным точкам;
- возможности β -АБ с дополнительными свойствами, а также β -АБ с высокой селективностью в отношении β_1 -адренорецепторов, которые не обладают теми негативными эффектами, которые приписаны целому классу АГП на основании метаанализов исследований с использованием атенолола;
- переоценку влияния комбинации диуретика и β -АБ на суррогатные конечные точки (уровень гликемии, состояние липидного обмена и т.д.), при этом недооценивают результаты продолжительных проспективных плацебо-контролируемых исследований, показавших, что развивающиеся при приеме β -АБ метаболические изменения не ухудшают прогноз;
- особенности патофизиологических механизмов АГ в молодом и среднем возрасте, часто возникающей на фоне центрального ожирения, высокого симпатического тонуса, повышенной ЧСС и сердечного выброса, что является основными патофизиологическими показателями для назначения β -АБ.

β -АБ занимали и будут занимать прочную позицию в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у пациентов с неосложненными формами АГ. Эра β -АБ в гипертензиологии продолжается, так же как для других основных классов АГП. Пациентам, имеющим показания к назначению этого класса препаратов, необходимо рекомендовать прием β -АБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами и/или имеющих высокую селективность в отношении β_1 -адренорецепторов, назначать их как можно раньше, в адекватной дозе и на неопределенно долгий период.

Литература/References

1. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol 1948; 153: 586–600.
2. Ощепкова Е.В. Роль β -блокаторов в лечении артериальной гипертензии. Кардиология 2005; 3: 39–42. / Oshchepkova E.V. Rol' β -blokatorov v lechenii arterial'noi gipertenzii. Kardiologiya 2005; 3: 39–42. [In Russian]
3. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей под общей редакцией Е.И.Чазова, Ю.А.Карпова. 2-е изд. М.: Литтерра, 2014. / Ratsional'naya farmakoterapiya serdechno-sosudistykh zabolevaniy. Rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei pod obshchei redaktsiei E.I.Chazova, Yu.A.Karpova. 2-e izd. M.: Litterra, 2014. [In Russian]
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиологический вестн. 2015; 1: 3–30. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiologicheskii vestn. 2015; 1: 3–30. [In Russian]
5. Krause T, Lovibond K, Caulfield M et al. Management of hypertension: summary of NICE guidelines. BMJ 2011; p. 343.
6. James P, Oparil S, Carter B. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. doi:10.1001/jama.2013.284427
7. Webers M, Schiffrin E, White W. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society

- of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 3–15.
8. Messerli F, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the Elderly? *JAMA* 1998; 279: 1903–7.
 9. Lever A, Brennan P. MRC trial of treatment in elderly hypertensives. *High Blood Press* 1992; 1: 132–7.
 10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. For the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
 11. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen S et al. For the LIFE Study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
 12. Elliott W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
 13. Williams B. β -Blockers and the treatment of hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1351–3.
 14. Bangalore S, Messerli FH, Cohen JD et al. INVEST Investigators. Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy. *Am Heart J* 2008; 156 (2): 241–7.
 15. Law M, Morris JK, Wald NJ. 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. *BMJ* 2009; 338: 1665.
 16. Bangalore S, Steg G, Deedwania P et al. β -Blocker Use and Clinical Outcomes in Stable Outpatients With and Without Coronary Artery Disease. REACH registry. *JAMA* 2012; 308 (13): 1340–9. doi:10.1001/jama.2012.12559.
 17. Wiyongse CS, Bradley HA, Volmink J et al. Beta-blockers for hypertension (Cochrane Database Syst Rev). John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
 18. Adler AI, Stratton IM, 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. *BMJ* 2000; 321: 412–9.
 19. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
 20. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1730–4.
 21. 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 Am Coll Cardiol* 2009; 54: 705–13.
 22. Williams B, Lacy PS, Thom SM 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. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
 23. Manisty CH, Hughes AD. 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.
 24. Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007; 49: 1242–7.
 25. Mitchell GF, Conlin PR, Dunlap ME et al. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 105–11.
 26. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press* 2004; 13 (Suppl. 1): 18–33.
 27. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 351–6.
 28. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3–10.
 29. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R et al. Long-term risk of diabetes, hypertension and left ventricular hypertrophy associated with the metabolic syndrome in a general population. *J Hypertens* 2008; 26: 1602–11.
 30. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1254–62.
 31. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H et al. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2007; 25: 2463–70.
 32. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS et al. SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29–35.
 33. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116: 151–7.
 34. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of betablockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2706–15.
 35. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007; 370: 667–75.
 36. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1130–4.
 37. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–36.
 38. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591–6.
 39. Kaiser T, Heise T, Nosek L et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24: 1397–403.
 40. Жернакова Ю.В. Клиническая характеристика различных вариантов течения метаболического синдрома и возможности влияния антигипертензивной терапии на уровень артериального давления, состояние углеводного, липидного обменов и выраженность ожирения у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. / Zhernakova Yu.V. Klinicheskaya kharakteristika razlichnykh variantov techeniya metabolicheskogo sindroma i vozmozhnosti vliyaniya antigipertenzivnoi terapii na uroven' arterial'nogo davleniya, sostoyanie uglevodnogo, lipidnogo obmenov i vyrazhennost' ozhireniya u bol'nykh arterial'noi gipertoniei i metabolicheskim sindromom. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2012. [In Russian]
 41. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A metaanalysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41–6.
 42. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large/small artery cross talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 388–92.
 43. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ 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). *Hypertension* 1997; 29: 8–14.
 44. Goose P, Roudault R, Herrero G et al. Beta-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects of left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl. 5): 145–50.
 45. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 14 (8): 803–69.
 46. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A et al. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007; 93: 968–73.
 47. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoreceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67: 1097–107.
 48. Galderisi M, D'Enrico A, Sidiropoulos M et al. Nebivolol induces parallel improvement of left ventricular filling pressure and coronary flow reserve in uncomplicated arterial hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 2106–13.
 49. Kuller LH, Ockene JK, Townsend M et al. The epidemiology of pulmonary function and COPD mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 76–81.
 50. Vilkinen S, Keistinen T, Tuuponen T, Kivela SL. Survival and cause of death among elderly chronic obstructive pulmonary disease patients after first admission to hospital. *Respiration* 1997; 64: 281–4.
 51. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007; 101 (11): 2240–7.
 52. Asthma. Ed by E.Chung. *Eur Respir Mon* 2003; 8: 295.
 53. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–53.
 54. Wiyongse C, Bradley H, Mayosi B et al. Beta blockers for hypertension. *Cochrane Database Review* 2007; 1: CD002003.

55. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 19: CD003566
56. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Использование кардиоселективного β-адреноблокатора метопролола сульфата у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным синдромом. *Клин. фармакология и терапия*. 2006; 15 (4): 43–6. / Ovcharenko S.I., Litvinova I.V., Makolkin V.I. Ispol'zovanie kardioselektivnogo β-adrenoblokatora metoprolola suksinata u patsientov s serdechno-sosudistoi patologiei i bronkhoobstruktivnym sindromom. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2006; 15 (4): 43–6 [In Russian]
57. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Использование кардиоселективных β-адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и/или ИБС и сопутствующим бронхообструктивным синдромом. *Терапевт. арх.* 2007; 9 (79): 12–8. / Ovcharenko S.I., Litvinova I.V., Makolkin V.I. Ispol'zovanie kardioselektivnykh β-adrenoblokatorov u patsientov s arterial'noi gipertoniei i/ili IBS i soputstvuiushchim bronkhoobstruktivnym sindromom. *Terapevt. arkh.* 2007; 9 (79): 12–8. [In Russian]
58. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Успешное применение кардиоселективного бета-адреноблокатора небиволола у пациентов с артериальной гипертензией и/или ИБС и бронхообструктивным синдромом. *Рос. кардиол. журн.* 2007; 4: 57–62. / Ovcharenko S.I., Litvinova I.V., Makolkin V.I. Uspeshnoe primeneniye kardioselektivnogo beta-adrenoblokatora nebiivolola u patsientov s arterial'noi gipertoniei i/ili IBS i bronkhoobstruktivnym sindromom. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2007; 4: 57–62. [In Russian]
59. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Селективные β-адреноблокаторы (небиволол и метопролола сульфат) в терапии больных артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхообструктивным синдромом: оценка эффективности и безопасности. *Пульмонология*. 2008; 3: 28–34. / Ovcharenko S.I., Litvinova I.V., Makolkin V.I. Selektivnye β-adrenoblokatory (nebiivolol i metoprolola suksinat) v terapii bol'nykh arterial'noi gipertoniei i/ili ishemicheskoi bolezniu serdtsa v sochetanii s bronkhoobstruktivnym sindromom: otsenka effektivnosti i bezopasnosti. *Pul'monologiya*. 2008; 3: 28–34. [In Russian]
60. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных бета-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными заболеваниями легких. *Терапевт. арх.* 2003; 75: 43–7. / Kukes V.G., Ostroumova O.D., Mamaev V.I. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' razlichnykh beta-blokatorov u patsientov s izolirovannoi sistolicheskoi gipertoniei i soputstvuiushchimi sakharnym diabetom i obstruktivnymi zabolevaniyami legkikh. *Terapevt. arkh.* 2003; 75: 43–7. [In Russian]
61. 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; 58: 177–80.
62. Nur-Mammadova G, Mustafayev I. State of autonomic nervous system, penile hemodynamic and sexual function in men with arterial hypertension. *Abstract. J Hypertens* 2010; 28: 475e.
63. Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices ad reality. *Eur Heart J* 2009; 11: 21–5.
64. 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; 151: 1769–76.
65. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 66–70.
66. Feringa H, van Waning V, Bax J et al. Cardioprotective medications associated with improved survive in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (9): 1182–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК. E-mail: juli001@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, дир. Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: c34h@yandex.ru