

## СИМПОЗИУМ «БЕТА-БЛОКАТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ЗА И ПРОТИВ»

**Проводит:** Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.  
**Рекомендован:** кардиологам, терапевтам, семейным врачам.

РАДЧЕНКО А.Д.

ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

### БЕТА-БЛОКАТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ЗА И ПРОТИВ

**Резюме.** Статья является обзором данных литературы об эффективности и безопасности применения бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии (АГ). Рассматриваются вопросы влияния препаратов этой группы на частоту развития кардиоваскулярных событий, на центральное артериальное давление и жесткость артерий, на углеводный и липидный метаболизм, поражение органов-мишеней и на качество жизни пациентов с АГ. Сделаны выводы, что частота большинства побочных эффектов бета-адреноблокаторов невысока в клинических исследованиях и сильно преувеличивается практическими врачами. У пациентов с АГ и наличием показаний лечение данными препаратами оказывается более полезным, чем их неназначение, в том числе у больных сахарным диабетом, с метаболическим синдромом, пациентов пожилого возраста, с обструктивными заболеваниями легких. При существующем высоком риске возникновения побочных явлений преимущества имеют бета-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, бета-блокаторы.

До недавнего времени назначение бета-адреноблокаторов (БАБ) пациентам с артериальной гипертензией (АГ) не вызывало никаких критических замечаний. Они входили в пятерку классов антигипертензивных препаратов (АГП), рекомендованных как средства 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 ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)). Так они стали классом для сравнения. Постепенно новые препараты, несмотря на большую стоимость, стали завоевывать рынок. Наконец, появились утверждения, что БАБ не должны быть препаратами первой линии для лечения пациентов с АГ [62]. При этом приводится много аргументов против БАБ, которые не всегда являются оправданными и мешают обычно практикующему врачу правильно ориентироваться в выборе антигипертензивного лечения. Эта статья посвящена обзору и анализу данных об эффективности и неэффективности БАБ в лечении больных АГ.

### История бета-адреноблокаторов

Впервые о роли бета-адреностимуляции в кардиологии стали говорить в 1930 году, когда было выявлено, что для усиления сокращения миокарда в условиях *in vitro* нужно его поместить в среду с изопротеренолом (бета-адреностимулятор) [67]. В 1948 г. R.P. Ahlquist выдвинул концепцию существования  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов в организме человека. В середине 1950-х гг. J. Black предложил способ борьбы с ишемией миокарда посредством фармакологической блокады симпатических влияний на сердце. Реализация данного способа началась в 1962 году, когда был синтезирован первый  $\beta$ -адреноблокатор протеналол. Однако в связи с онкогенным действием в экспериментах на мышцах он не нашел применения в клинической практике [2]. Лишь с появлением в 1964 году пропранолола  $\beta$ -адреноблокаторы начали широко использоваться в клинике. Позже, в 1967 г., A. Lands с соавт. открыли подтипы  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-адренорецепторов, в результате чего была разработана концепция селективной (избирательной)  $\beta$ 1-адреноблокады [4]. За эти работы в 1988 году профессор J. Black получил Нобелевскую премию. В 2001 году Mylan Laboratories выкупила лицензию у Janssen Pharmaceutica N.V. на производство небиво-

Таблица 1. Эффекты стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов

Тип адренорецептора	Локализация	Результат стимуляции
$\beta$ 1-рецепторы	Синусовый узел	Повышение возбудимости, увеличение частоты сердечных сокращений
	Миокард	Увеличение силы сокращений
	Коронарные артерии	Расширение
	Атриовентрикулярный (АВ) узел	Увеличение проводимости
	Пучок и ножки Гиса	Повышение автоматизма
	Печень, скелетные мышцы	Увеличение гликогенеза
$\beta$ 2-рецепторы	Артериолы, артерии, вены	Релаксация
	Мускулатура бронхов	Расслабление
	Матка беременной женщины	Ослабление и прекращение сокращений
	Островки Лангерганса ( $\beta$ -клетки)	Повышение секреции инсулина
	Жировая ткань (также в жировой ткани есть $\beta$ 3-адренорецепторы)	Увеличение липолиза
$\beta$ 1- и $\beta$ 2-рецепторы	Юкстагломерулярный аппарат почек	Увеличение высвобождения ренина

лола — это последний БАБ, который дополнительно обладает способностью вызывать вазодилатацию за счет высвобождения оксида азота (NO). Всего было синтезировано более 100 БАБ, однако только 30 из них использовались в клинической практике.

### Механизм действия и классификация. Значение фармакодинамических и фармакокинетических особенностей БАБ для практики

В основе действия БАБ лежит блокада  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-адренорецепторов, которые расположены в различных органах (табл. 1). В связи с блокадой  $\beta$ -адренорецепторов миокарда и ослаблением влияния катехоламинов на мембранную аденилатциклазу кардиомиоцитов с уменьшением образования цАМФ говорят об отрицательном ино-, батмо-, дромо- и хронотропном действии БАБ, их антиангинальных, гипотензивных и антиаритмических эффектах. Блокада  $\beta$ 2-адренорецепторов обуславливает значительную часть побочных действий и противопоказаний к применению БАБ (в частности, они могут вызывать бронхоспазм, сужение периферических сосудов и увеличение общего периферического сопротивления, повышение уровня глюкозы).

В зависимости от селективности блокады  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-рецепторов (определяется по соотношению  $\beta$ 1/ $\beta$ 2) все БАБ делятся на селективные и неселективные (табл. 2). Селективность значительно уменьшается при увеличении дозы БАБ. Существуют также БАБ,

которые блокируют  $\beta$ 3-адренорецепторы (находятся в жировой ткани): препарат SR 59230A (обладает также  $\alpha$ -блокирующим эффектом) проходит экспериментальные исследования. Кроме того, они делятся на водорастворимые (атенолол, надолол), что обуславливает большую длительность действия и выведение через почки, и жирорастворимые (метопролол, пропранолол), которые метаболизируются и выводятся через печень, но имеют меньшую продолжительность действия. Некоторые препараты (прежде всего бисопролол) обладают способностью растворяться как в воде, так и в липидах, поэтому при недостаточности какой-либо выделительной системы возможно перераспределение в более здоровую сторону. Липофильность также определяет возможность БАБ проникать через гематоэнцефалический барьер. С одной стороны, такое центральное адреноблокирующее действие может объяснить способность липофильных БАБ снижать смертность пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). С другой стороны, этот эффект может обуславливать такие побочные эффекты БАБ, как депрессия, расстройство сна, головные боли и др. Как правило, прием пищи не влияет на активность жирорастворимых препаратов. Водорастворимые желателно принимать перед едой, запивая водой.

В табл. 2 представлена классификация Л.Н. Орие [93]. Она несколько отличается от других классификаций, в которых небиволол относят к препаратам 3-го поколения (табл. 3) [77]. Вазодилатирующие свойства БАБ опосредуются через блокаду

Таблица 2. Генерации бета-адреноблокаторов (по Л.Н. Орие [93])

Поколение	Свойства	Препараты
1-е	Неселективные Без вазодилатации	Пропранолол, тимолол, пиндолол, надолол, соталол
2-е	Селективные без вазодилатации Селективные с вазодилатацией	Атенолол, бисопролол, метопролол Небиволол, ацебутолол
3-е	Неселективные с вазодилатацией	Карведилол, буциндолол

**Таблица 3. Классификация бета-адреноблокаторов [77]**

	Свойства	Препарат
Соотношение $\beta 1/\beta 2$ 1-е поколение	Неселективные	Пропранолол, тимолол, пиндолол, надолол, соталол, окспренолол, алпренолол
2-е поколение	$\beta 1$ -селективные	Атенолол, бисопролол, метопролол, ацебутолол, целипролол, бетаксоллол, эсмолол
3-е поколение	БАБ с дополнительным вазодилатирующим эффектом	Лабеталол, карведилол, небиволол
Мембраностабилизирующее действие	С мембраностабилизирующим действием	Пропранолол, лабеталол, ацебутолол, метопролол, пиндолол
Внутренняя симпатомиметическая активность	С внутренней симпатомиметической активностью	Окспренолол, алпренолол, пиндолол, целипролол
Растворимость в жирах	Жирорастворимые	Надолол, соталол, ацебутолол, атенолол, бетаксоллол, бисопролол, целипролол
	Водорастворимые	Атенолол
Выводятся печенью		Метопролол, бетаксоллол, пропранолол, окспренолол, лабеталол, карведилол
Выводятся почками		Атенолол, мепиндоллол, надолол
Выводятся двумя путями		Ацебутолол, пиндоллол, соталол, тимолол, бисопролол

$\alpha$ -адренорецепторов (карведилол, лабеталол) или через высвобождение оксида азота (небиволол, карведилол). Кроме того, для карведилола характерны антипролиферативное, антиоксидантное действие и блокада некоторых генов, ответственных за миокардиальное повреждение [135].

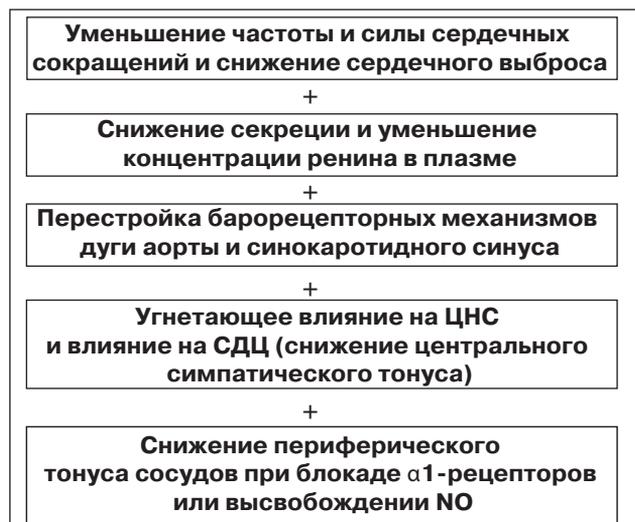
Внутренней симпатомиметической активности БАБ раньше придавали большое значение. Считалось, что БАБ, обладающие этим свойством, реже вызывают бронхоспазм, брадикардию, периферический вазоспазм и не оказывают отрицательных метаболических эффектов. Однако клинические исследования показали, что они не уменьшают частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и не обладают кардиопротекторным действием. Поэтому сейчас они используются редко.

В основном БАБ характеризуются низкой биодоступностью: карведилол — 25 %, пропранолол — 20–30 %, метопролол — 40–50 %, атенолол — 40–60 %, за исключением бисопролола, биодоступность которого достигает 90 %. Низкая биодоступность в основном связана с прохождением через печень. Биодоступность БАБ может увеличиваться при длительном их применении (метопролола — до 70 %) и при снижении функции печени (карведилола — до 80 %). При прохождении через печень из жирорастворимых БАБ образуются активные метаболиты, которые часто оказывают более выраженный бета-адреноблокирующий эффект, чем сам препарат. Атенолол, являясь гидрофильным, не метаболизируется в печени, поэтому не конкурирует с другими препаратами, которые преобразуются в печени, выводится с мочой и имеет дли-

тельное время полувыведения, что позволяет назначать его один раз в сутки. Но у пожилых пациентов, у которых клиренс креатинина снижен, атенолол следует назначать осторожно или отдавать предпочтение другим БАБ.

### Клиническое применение БАБ

В кардиологии основными показаниями для назначения БАБ являются: АГ, в том числе вторичная (ренопаренхиматозная, гипертиреозидизм, АГ беременных и др.), сердечная недостаточность, ИБС, аритмии (экстрасистолия, фибрилляция предсердий и др.), синдром удлиненного интервала QT. Кроме того, возможно применение БАБ при вегетативных кризах, пролапсе митрального клапана, абстинентном синдроме, гипертрофической кардиомиопатии, мигрени, аневризме аорты, синдроме Марфана. Недавно появились результаты исследований, в которых указывалось, что у женщин с раком молочной железы, принимавших БАБ, реже возникают метастазы, чем у пациенток, не получавших БАБ [50]. Так, в американском исследовании, включавшем 1400 женщин, прооперированных по поводу рака молочной железы и прошедших курс химиотерапии, 3-летняя выживаемость без раковых событий составила 87 % в группе пациентов, принимавших БАБ (в основном принимали атенолол или метопролол) в связи с сердечно-сосудистыми проблемами, по сравнению с 77 % в группе больных, не получавших БАБ. При этом разница сохранялась и после стандартизации пациентов по возрасту, полу, наличию сахарного диабета. Подобные же результаты были получены и в британском исследовании. Авторы далеки



**Рисунок 1. Механизмы антигипертензивного действия бета-адреноблокаторов**

**Примечания:** ЦНС — центральная нервная система, СДЦ — сосудодвигательный центр.

от того, чтобы делать какие-то фундаментальные выводы, но дальнейшие исследования в этом направлении продолжаются. Если положительное влияние БАБ подтвердится, то их применение станет новым недорогим и безопасным путем повышения эффективности лечения рака молочной железы.

В основе антигипертензивного действия БАБ лежит несколько механизмов (рис. 1).

Прежде всего АД снижается из-за уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и снижения сердечного выброса. Но с течением времени влияние на ЧСС сохраняется, а сердечный выброс восстанавливается. Кроме того, БАБ уменьшают секрецию ренина, что имеет значение при его гиперпродукции, в том числе и при ренопаренхимной АГ, изменяют чувствительность барорецепторов в дуге аорты и синокаротидном синусе, снижают центральный симпатический тонус. Некоторые БАБ обладают дополнительными вазодилатирующими свойствами, благодаря которым они меньше влияют на периферический кровоток (а иногда даже его улучшают) они снижают ЧСС в меньшей степени, чем БАБ без вазодилатирующих свойств. Такие побочные эффекты, как повышение инсулинорезистентности, дислипидемия и сексуальная дисфункция, также реже встречаются у этих БАБ. Однако следует учитывать дозировку: при применении больших доз все эти положительные эффекты могут нивелироваться.

Для лечения АГ можно использовать многие БАБ (табл. 4) в отличие от сердечной недостаточности, при которой рекомендованы только карведилол, метопролол сукцинат, бисопролол и небиволол (у пожилых). При этом допустимые дозы могут быть достаточно большими. Так, доза небиволола может быть увеличена до 40 мг/сутки, пропранолола — до 640 мг/сутки, метопролола — до 400 мг/сутки. В практической медицине часто назначаются значительно меньшие дозы БАБ. Так, дозы метопролола

редко превышают 100 мг в сутки. Доза небиволола чаще составляет 2,5–5 мг, хотя в США зарегистрированы таблетки 10 и 20 мг, что говорит о том, что, с одной стороны, малые дозы могут быть недостаточно эффективными для снижения АД, с другой стороны, увеличение дозы небиволола является безопасным.

Интересным является тот факт, что благодаря достижениям современной фармакологии ряд БАБ обрели новую жизнь — появились пролонгированные формы пропранолола, метопролола, карведилола, что позволяет назначать данные препараты 1 раз в сутки и, соответственно, более широко их использовать в клинической практике, особенно в составе комбинированной терапии.

Согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов 2007 г., у больных с АГ назначение БАБ имеет преимущества при сочетании АГ с ИБС (стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда), нарушениями ритма сердца (тахикардия, экстрасистолия, мерцательная аритмия), сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка, с глаукомой и при АГ во время беременности. БАБ были не хуже других АГП (антагонисты кальция, иАПФ) в исследованиях CAPPP (больные с АГ и сахарным диабетом), STOP-Hypertension-2 (больные с АГ), NORDIL (больные с АГ), UKPDS (больные с АГ и сахарным диабетом), INVEST (больные с АГ и ИБС), обеспечивая ту же степень кардиоваскулярной защиты [11, 44, 45, 66, 86, 114]. В отделении симптоматических гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМНУ проводилось исследование по оценке эффективности и безопасности бисопролола (Бисостад, компания «STADA», Германия) у пациентов с ИБС и с 1–2-й степенью повышения АД на протяжении 2 месяцев [5]. Было установлено, что на этапе 1 месяц наблюдения офисное САД/ДАД снизилось на 31,4 и 11,2 мм рт.ст., а целевой уровень был достигнут у 60 % больных. При комбинации Бисостада с лизиноприлом на этапе 8 недель целевой уровень АД был достигнут у 80 % пациентов. Высокая антигипертензивная активность бисопролола (в виде монотерапии или в сочетании с лизиноприлом) была подтверждена достоверным снижением среднесуточного, дневного и ночного САД и ДАД на 25,2; 22,9; 28,9 и 14,9; 17,7; 12,9 мм рт.ст. соответственно. Кроме того, достоверно снизилась вариабельность дневного и ночного САД, скорость и величина утреннего подъема САД. Улучшились также показатели велоэргометрии: снизились АД и ЧСС на высоте нагрузки, возросла величина пороговой нагрузки и общая длительность нагрузки, улучшалось восстановление после нагрузки. Лечение хорошо переносилось пациентами, частота побочных реакций составила 23,3 % при монотерапии и 26,7 % — при комбинации с лизиноприлом. Таким образом, полученные результаты исследования сви-

**Таблица 4. Бета-адреноблокаторы и их дозы для лечения артериальной гипертензии**

Препарат	Доза начальная/максимальная, мг/сут	Кратность приема
Ацебуталол	400–1200	2
Атенолол	25–100	1–2
Бетаксоллол	5–40	1
Бисопролол	2,5–20	1
Небиволол	2,5–40	1
Метопролол	25–400	2*
Пиндоллол	7,5–60	2–3
Лабеталлол	100–1200	2
Надоллол	40–320	1
Пропранолол	80–640	2*
Целипролол	200–400	1
Карведилол	12,5–50	2
Карведилол XL	10–80	1

**Примечание:** \* — при использовании форм с медленным высвобождением возможно назначение один раз в сутки.

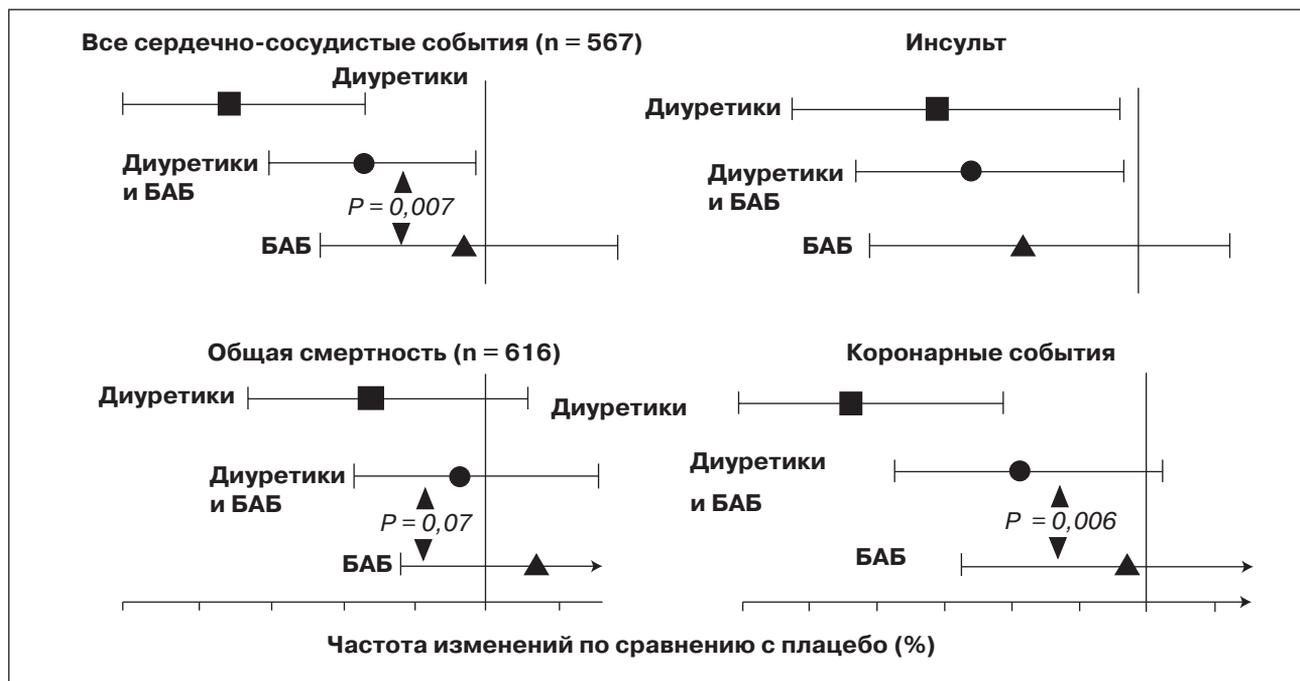
детельствуют о том, что Бисостад — эффективный антигипертензивный препарат с выраженным антиишемическим действием, который хорошо переносится и обеспечивает высокую эффективность у пациентов с АГ в сочетании с ИБС.

В большинстве многоцентровых исследований для лечения АГ вторым препаратом к БАБ добавляли диуретики. Эта фиксированная комбинация долго была широко распространенной, в том числе и благодаря ее дешевизне. В настоящее время в составе комбинированной терапии БАБ могут назначаться, если это тройная комбинация, так как нет никаких данных об отрицательном влиянии такой комбинации. В составе двойной комбинации с диуретиками (без указанных выше состояний) сейчас они рекомендуются реже, особенно у пациентов с высоким риском возникновения сахарного диабета (при ожирении, метаболическом синдроме, нарушенной толерантности к глюкозе), так как в исследованиях ASCOT и LIFE было показано значительное увеличение частоты развития сахарного диабета на фоне терапии комбинацией «БАБ + диуретик» по сравнению с комбинацией «иАПФ + антагонист кальция» и «блокатор рецепторов ангиотензина II + диуретик» соответственно [8, 9, 72]. Комбинация «дигидропиридиновый антагонист кальция + БАБ» (недигидропиридиновые антагонисты кальция нельзя сочетать с БАБ из-за возможного развития брадикардии и остановки сердца) очень часто применяется и рекомендована к использованию в нашей стране [7], однако до настоящего времени нет данных по влиянию на прогноз этой комбинации у пациентов с АГ, но она может применяться при сочетании АГ с ИБС. Комбинация «иАПФ или БРА + БАБ» считается нерациональной, так как нет исследований по оценке ее эффективности, отдельные ее компоненты действуют на один и тот же механизм АГ (РАС).

### Почему мы боимся БАБ?

В 2011 году вышли британские рекомендации Национального института совершенствования клинического мастерства (NICE, 2011), в которых БАБ исключили из препаратов первого ряда для лечения АГ, что вызвало многочисленные дискуссии [62]. Согласно этим рекомендациям, лечение пациентов с АГ следует начинать или с иАПФ, или с антагонистов кальция, затем их комбинировать и добавлять диуретики, а только после этого могут назначаться БАБ. В то же время Европейские рекомендации 2007 года и их пересмотр (2009 г.) оставили БАБ препаратами первого ряда в лечении АГ. Причины, по которым возникли ограничения в использовании БАБ, несколько: во-первых, появились данные метаанализов, в которых демонстрируется, что БАБ хуже, чем другие АГП, уменьшают частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений; во-вторых, считается, что БАБ не снижают центральное АД и не влияют на жесткость артерий; в-третьих, под влиянием БАБ нарушается липидный и углеводный обмен; в-четвертых, БАБ не защищают органы-мишени; в-пятых, БАБ вызывают побочные явления, которые могут влиять на качество жизни пациентов с АГ. Рассмотрим все эти причины более подробно.

**БАБ не влияют на частоту развития сердечно-сосудистых событий.** В 1998 году публикуется метаанализ F. Messerli с соавторами, в котором указывается, что у пожилых пациентов БАБ неэффективны в предупреждении кардиоваскулярных событий и положительный эффект на прогноз возможен лишь при сочетании с диуретиками [81]. Результаты этого метаанализа основывались в первую очередь на данных исследования MRC (рис. 2) [69]. После этого метаанализа F. Messerli с соавторами опубликовали несколько статей и комментариев в поддержку своего заключения, что БАБ не должны назначаться по крайней мере пожилым пациентам [16, 79, 80, 82]. А в 2009 году



**Рисунок 2. Частота развития сердечно-сосудистых событий и смертность у пожилых пациентов в исследовании MRC [69]**

появляется очередной метаанализ F. Messerli с соавторами, в котором говорится об увеличении риска возникновения сахарного диабета на фоне терапии диуретиками и БАБ. Согласно этому метаанализу, БАБ увеличивают риск возникновения сахарного диабета 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 сахарного диабета на фоне приема БАБ на 25 % [28]. В этом же метаанализе F. Messerli была проведена оценка влияния БАБ на частоту возникновения кардиоваскулярных осложнений. Оказалось, что БАБ достоверно не влияли ни на общую смертность, ни на кардиоваскулярную смертность, ни на частоту развития инфаркта миокарда, инсульта как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с другими АГП. Авторы сделали выводы, что БАБ отрицательно влияют на метаболизм и неэффективны в предупреждении кардиоваскулярных осложнений.

Британские исследователи провели в 2007 году анализ «эффективность — стоимость», в котором указывается, что БАБ умеренно эффективны в предупреждении негативных событий, а их стоимость выше, чем у диуретиков [130]. Ингибиторы АПФ и антагонисты кальция обеспечивают высокую эффективность, но их стоимость высока. У диуретиков высокая эффективность и очень низкая стоимость. Поэтому, исходя из данного фармакоэкономического анализа, были сделаны выводы о том, что антигипертензивная терапия должна прежде всего основываться на назначении ингибиторов АПФ, антагонистов кальция и диуретиков, что легло в основу рекомендаций NICE 2011 года, в которых БАБ стали препаратами третьей-четвертой линии для лечения АГ [62]. Примечательно, что в данном анализе негативное влияние БАБ проявлялось лишь увеличением частоты возникновения сахарного диабета (табл. 5).

В октябре 2012 года в журнале Американской медицинской ассоциации S. Bangalore с соавтора-

**Таблица 5. Относительный риск влияния (< 1 — положительное влияние, 1 — отсутствие влияния, > 1 — негативное влияние) различных АГП на частоту возникновения событий. 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]**

События	Тиазидные диуретики	Антагонисты кальция	Бета-блокаторы	ИАПФ/сартаны
Нестабильная стенокардия	0,983	0,881	0,984	0,970
Инфаркт миокарда	0,780	0,796	0,855	0,816
Диабет	0,965	0,806	1,137	0,720
Инсульт	0,690	0,656	0,851	0,731
Сердечная недостаточность	0,530	0,731	0,761	0,642
Смерть	0,910	0,883	0,939	0,902

**Таблица 6. Влияние бета-блокаторов по сравнению с плацебо на частоту развития инсульта (по данным [27])**

	<b>Отношение рисков (95% ДИ)</b>	<b>Значение p</b>
<b>Атенолол</b>		
Cooper Warrender	0,58 (0,33–0,98)	0,04
MRC II	0,82 (0,60–1,14)	0,25
UKPDS	0,53 (0,29–0,94)	0,04
Атенолол в целом (во всех 3 группах)	0,70 (0,55–0,90)	0,006
<b>Бета-блокатор в качестве терапии первой линии</b>		
MRC	0,73 (0,50–1,04)	0,14
STOP	0,53 (0,33–0,86)	0,008
Бета-блокаторы в целом (во всех 5 группах)	0,68 (0,56–0,82)	< 0,001
<b>Режим, основу которого составлял диуретик, а бета-блокатор применялся дополнительно</b>		
MRC II	0,68 (0,48–0,95)	0,023
SHEP	0,64 (–)	–
В целом (во всех 7 группах)	0,66 (0,57–0,76)	< 0,001

ми публикует результаты исследования Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH), в котором ставится под сомнение использование БАБ даже у пациентов с ИБС без сердечной недостаточности [51]. Данное исследование представляет собой реестр 44 708 пациентов, из которых 14 043 (31 %) имели в прошлом инфаркт миокарда, 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 БАБ в подгруппах с ИБС, а у пациентов с наличием только факторов риска частота осложнений была даже выше на фоне приема БАБ. Исследователи заключили: возможно, не нужно длительно применять БАБ после инфаркта миокарда и необходимы дальнейшие исследования по выяснению длительности приема; возможно, нет необходимости назначать БАБ пациентам с хронической ИБС без инфаркта в анамнезе, если их хорошо полечили инвазивно (аортокоронарное шунтирование или перкутанная транслюминальная ангиопластика).

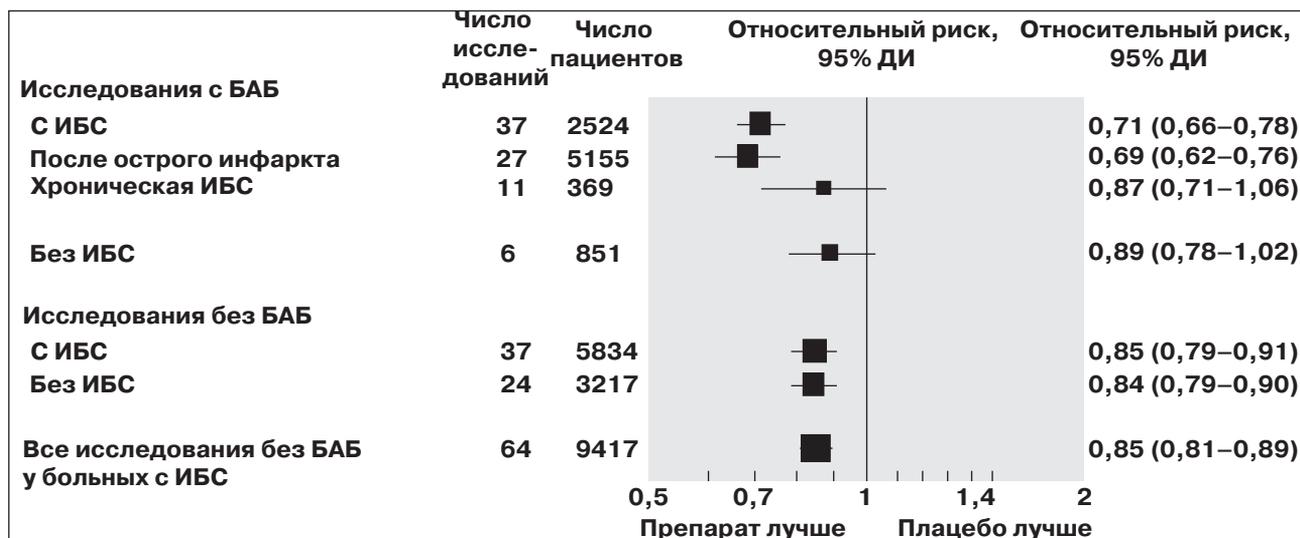
Наряду с отрицательными публикуется ряд положительных метаанализов в поддержку БАБ. Так, в 2004 году J.M. Edelman с соавторами в своем открытом письме отмечает, что по сравнению с плацебо БАБ снижают риск развития инсульта на 34 % (табл. 6) [27]. Другими словами, лучше лечить АГ БАБ, чем не лечить вообще.

Значительно уменьшилось число высказываний против БАБ после публикации данных наибольшего метаанализа по сравнению различных АГП, включавшего 147 исследований и 958 000 пациентов. Указывалось, что все классы одинаково уменьшают риск развития осложнений при одинаковом снижении АД. БАБ имеют преимущества в предупреждении коронарных событий у больных ИБС: снижение риска на 29 против 15 % на фоне других АГП. Положительный эффект БАБ был ограничен несколькими годами после инфаркта миокарда: на 31 % снижался риск у лиц,

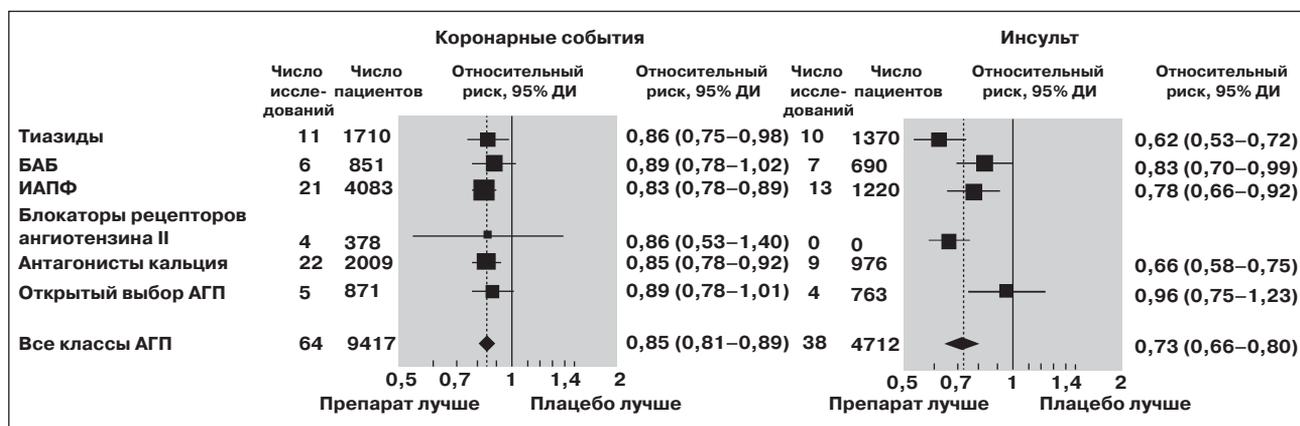
недавно перенесших инфаркт, по сравнению с 13 % у лиц с ИБС, но без недавнего инфаркта (рис. 3). При исключении исследований, в которых изучали БАБ у больных ИБС, оказалось, что снижение САД/ДАД на 10/5 мм рт.ст. на фоне всех АГП приводит к уменьшению риска коронарных событий на 22 % и инсульта — на 41 %, что было сопоставимо с расчетами по ожидаемому снижению риска — 25 и 36 % соответственно для коронарных событий и инсульта и свидетельствовало о роли именно снижения АД в предупреждении осложнений. При этом БАБ сохраняли достоверное влияние на снижение частоты развития инсульта (рис. 4). Антагонисты кальция оказались более эффективными в предупреждении инсульта и менее эффективными в предупреждении сердечной недостаточности [66].

Один из основных выводов данного метаанализа: *действительно БАБ имеют специфическое положительное влияние у пациентов с ИБС, недавно перенесших инфаркт миокарда; 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 БАБ при ИБС.* Таким образом, этот метаанализ подтвердил то, что от БАБ оказываться не следует и они оказывают сердечно-сосудистое защитное действие и имеют дополнительные преимущества при назначении больным ИБС после инфаркта миокарда.

Еще одним интересным аспектом в спорах о влиянии БАБ на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений стала теория, что, возможно, недостаточная эффективность характерна лишь для одного представителя этой группы — атенолола, который наиболее часто применяли в клинических исследованиях [91]. Так, В. Carlberg с соавторами провели метаанализ, который включал пациентов в возрасте 52–70 лет, средний срок наблюдения — 4,6 года [21]. При сравнении



**Рисунок 3. Относительный риск коронарных событий на фоне лечения бета-блокаторами и другими антигипертензивными препаратами (адаптировано по [66])**



**Рисунок 4. Относительный риск коронарных событий и инсульта на фоне лечения различными классами антигипертензивных препаратов по сравнению с плацебо (исключены исследования, в которых БАБ назначались пациентам с ИБС) (адаптировано по [66]). Как видно, БАБ при отсутствии ИБС достоверно снижали риск коронарных событий, однако достоверно и не хуже, чем иАПФ, — риск развития инсульта**

атенолола с плацебо (4 исследования, 6825 пациентов) не было различий по общей смертности (относительный риск 1,01, доверительный интервал 0,89–1,15), кардиоваскулярной смертности (относительный риск 0,99, доверительный интервал 0,83–1,18), инфаркту миокарда (относительный риск 0,99, доверительный интервал 0,83–1,19) и инсульту (относительный риск 0,85, доверительный интервал 0,72–1,01). При сравнении с другой АГТ (5 исследований, 17 671 пациент), несмотря на эквивалентное снижение АД, лечение атенололом ассоциировалось с более высокой общей смертностью (относительный риск 1,13, доверительный интервал 1,02–1,25), кардиоваскулярной смертностью (относительный риск 1,16, доверительный интервал 1,00–1,34) и большей частотой инсульта (относительный риск 1,30, доверительный интервал 1,12–1,50). В дальнейшем L. Lindholm с соавторами провели более широкий метаанализ, включавший данные обследования 105 951 пациента [70]. В целом БАБ уступали другим АГП в предупреждении инсульта (от-

носительный риск 1,16, доверительный интервал 1,04–1,30), но результаты были различными для атенолола и других БАБ (табл. 7). Как видно из табл. 7, на атенололе отмечалась достоверно большая общая смертность и частота развития инсульта по сравнению с другими АГП, а для других БАБ достоверных отличий с другими АГП не было. Иными словами, если БАБ не атенолол, то различия в его превентивном действии по сравнению с другими классами АГП нет.

В 2012 году опубликован последний метаанализ экспертов Cochrane collaboration (табл. 8), согласно которому по сравнению с плацебо БАБ достоверно снижают риск инсульта только на 20 % и сердечно-сосудистую заболеваемость — на 12 % [133]. При назначении атенолола или пропранолола достоверно увеличивается 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 наблюдалась большая частота (на 63 %) коронарных событий и при приеме

**Таблица 7. Вероятность возникновения инсульта  
и инфаркта миокарда, общая смертность у пациентов с АГ**

Событие	Относительный риск (95% ДИ) БАБ против других АГП
Инсульт — Атенолол — Другие БАБ	1,26 (1,15–1,38) 1,20 (0,30–4,71)
Инфаркт миокарда — Атенолол — Другие БАБ	1,05 (0,91–1,21) 0,86 (0,67–1,11)
Общая смертность — Атенолол — Другие БАБ	1,08 (1,02–1,14) 0,89 (0,70–1,12)

неселективных БАБ в 2,28 раза выше была частота инсультов. По сравнению с антагонистами кальция при назначении БАБ достоверно выше на 7 % была 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 блокаторами рецепторов ангиотензина II достоверно выше на 16 % была сердечно-сосудистая заболеваемость, а по сравнению с иАПФ она была недостоверно ниже на 19 %.

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

Суммируя вышесказанное о влиянии БАБ на частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений, следует отметить, что большинство рассуждений об отрицательном эффекте БАБ основывается на данных метаанализов. Метаанализ — это не проспективное рандомизированное исследование, в котором четко устанавливается влияние препарата или отсутствие эффекта от его приема, он лишь помогает определить направления дальнейших исследований. Поэтому нельзя его результаты воспринимать как бесспорный факт. Однако, как отмечал F. Messerli: «Метаанализ как тушенная рыба: не имеет значения, как много свежих морепродуктов вы добавляете — одна испорченная рыба сделает это блюдо вонючим» [78]. (Русский вариант: метаанализ — это ложка дегтя в бочке меда.) То есть метаанализ занимает незначительное место в доказательной базе, его результаты однозначно не доказывают отрицательный эффект, но впечатление портят, и это заставляет врачей относиться с осторожностью к

назначению БАБ. В большинстве прямых сравнительных исследованиях БАБ 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 кардиоваскулярных событий препаратам сравнения. При этом наряду с отрицательным метаболическим эффектом при одинаковом снижении офисного АД отмечалось меньшее влияние атенолола на пульсовое и центральное АД, то есть в основе разницы лежал все тот же гемодинамический фактор: если препараты меньше снижают АД (не имеет значения какое — офисное, центральное, пульсовое, среднесуточное), то у них будет отмечаться меньшее влияние на прогноз. Поэтому, вероятно, нужно не отказываться от БАБ, а более широко использовать дополнительные критерии оценки антигипертензивного эффекта — контроль центрального, среднесуточного АД и снижение вариабельности АД. Если этот эффект недостаточный, то следует искать пути его усиления. Кроме того, как будет показано ниже, существуют БАБ 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, сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией, нарушениями ритма, то нет ни одного метаанализа или исследования, которые бы показали, что БАБ назначать в этой ситуации не следует.

**БАБ не влияют на центральное АД 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 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 на 12 % [103]. В исследовании ASCOT было продемонстрировано, что разные препараты при одинаковом снижении АД на плечевой артерии по-разному снижают центральное АД [131]. Рассмотрим подробнее, почему это так.

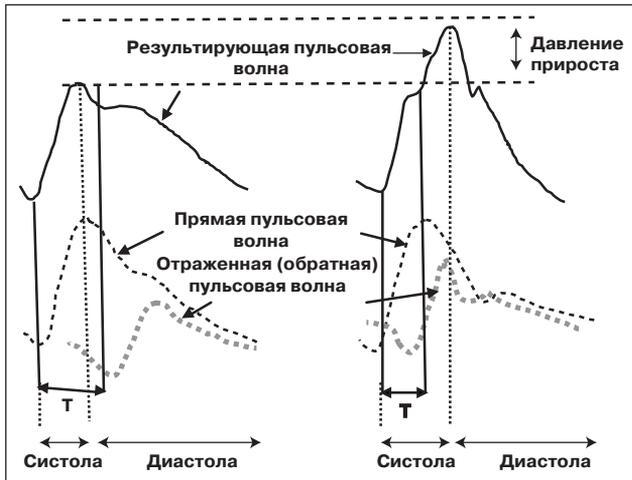
Таблица 8. Сравнение эффективности бета-блокаторов с плацебо и другими классами антигипертензивных препаратов (адаптировано из метаанализа *Cochrane collaboration, 2012*)

Событие, группа сравнения	Число исследований	Число участников	Влияние, 95% ДИ
<i>Плацебо или отсутствие лечения</i>			
— Общая смертность	4	23 613	
— Коронарные события	4	23 613	0,99 (0,88–1,11)
— Инсульт	4	23 613	0,93 (0,81–1,07)
— СС-смертность	4	23 613	0,80 (0,66–0,96)*
— СС-заболеваемость	4	23 613	0,93 (0,80–1,09)
— Отмена из-за побочных явлений	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)
<i>Диуретики</i>			
— 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)
— СС-смертность	3	17 452	1,09 (0,90–1,32)
— СС-заболеваемость	4	18 135	1,13 (0,99–1,28)
— Отмена из-за побочных явлений	3	11 566	1,69 (0,95–3,00)
<i>Антагонисты кальция</i>			
— 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)
— СС-смертность	4	44 825	1,15 (0,92–1,46)
— СС-заболеваемость	2	19 915	1,18 (1,08–1,29)
— Отмена из-за побочных явлений	2	21 591	1,20 (0,71–2,04)
<i>Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы</i>			
— 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)
— СС-смертность	3	10 828	1,09 (0,92–1,29)
— СС-заболеваемость	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: \* — данные достоверны.

На рис. 5 представлена схема распространения пульсовой волны от сердца к периферии и обратно. Когда сердце выбрасывает кровь в аорту, она растягивается, появляется прямая пульсовая волна, которая распространяется по направлению от сердца (на рис. 5 она представляет график изменения АД в виде черной пунктирной линии). В определенном месте (место изгиба артерий, сужения, спазма, артериолы) эта пульсовая волна отражается и идет в обратном направлении. Появляется так называемая отраженная пульсовая волна (серая пунктирная линия). В каком бы месте мы ни стали регистрировать изменение АД, оно представляло бы собой сумму АД прямой и отраженной пульсовых волн (сплошная черная линия). Встреча пульсовых волн может происходить 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 диасто-

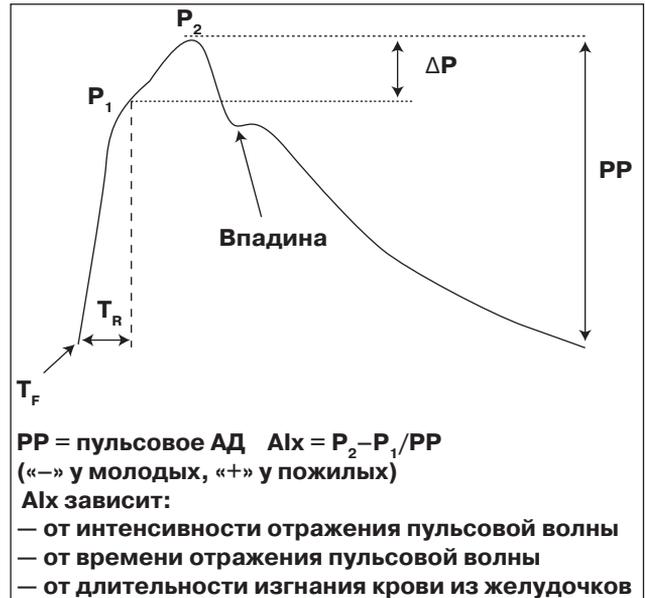
лу и САД определяется лишь сердечным выбросом. За счет вклада отраженной пульсовой волны увеличивается ДАД, что способствует поддержанию коронарного кровотока. Однако бывают ситуации, когда пульсовые волны встречаются в систолу. Это возможно при более проксимальном отражении пульсовой волны, при увеличении скорости распространения пульсовой волны и при удлинении систолы. При этом происходит суммирование пульсовых волн в систолу и систолическое давление увеличивается на величину, которую вносит отраженная пульсовая волна — давление прироста (рис. 5). При этом на сердце будет дополнительная нагрузка вследствие такого увеличения уровня САД. Отношение давления прироста к пульсовому АД, выраженное в процентах, — это индекс прироста (рис. 6). Диастолическое АД при этом снижается. Чем дальше от сердца расположена точка регистрации, тем раньше встречаются пульсовые волны и тем выше САД и ниже



**Рисунок 5. Схема распространения пульсовой волны от сердца на периферию и обратно**  
Примечание: *T* — время от начала распространения пульсовой волны до ее возврата.

ДАД. Поэтому на плечевой артерии в отличие от аорты САД и пульсовое АД выше, а ДАД ниже. Центральное (аортальное) САД может отличаться от САД, которое было измерено на плечевой артерии на величину от 1 до 33 мм рт.ст. [84, 109]. При этом из-за суммации (в литературе она называется амплификацией) у молодых и высоких людей уровень периферического САД может быть выше нормы, тогда как центральное САД может быть нормальным [129]. Это может привести к гипердиагностике АГ и повлиять на выбор профессии или дальнейшую карьеру молодых людей. У людей преклонного 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 кардиоваскулярного риска при сохранении высокого цСАД. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в основном связана со структурой стенок артерий и средним АД (давление растягивания).

Как видно из рис. 6, индекс прироста зависит от трех факторов: интенсивности (амплитуды) отраженной волны, времени отражения пульсовой волны, длительности изгнания крови из желудочков. 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 и выше СРПВ. Чем жестче сосудистая стенка, тем СРПВ выше. Поэтому у пожилых и у людей с заболеваниями, которые приводят к изменению свойств сосудистой стенки (сахарный диабет, атеросклероз, АГ, почечная недостаточность и др.), как правило, индекс прироста высокий и центральное САД выше. Кроме



**Рисунок 6. Пульсовое артериальное давление и индекс прироста**

**Примечания:** *AIx* — индекс прироста.  $P_2$  — систолическое артериальное давление,  $P_1$  — максимальное давление прямой пульсовой волны. *PP* — пульсовое давление.

того, как указывалось, 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. БАБ 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 удлинении систолы, даже при малоизмененных свойствах артерий, пульсовые волны успевают встретиться раньше (в систолу), что приводит к увеличению центрального АД. Систола может удлиниться под влиянием препаратов, которые замедляют частоту сердечных сокращений. Это и стало одним из главных объяснений, почему БАБ меньше снижают цСАД. Уменьшение ЧСС на 10 уд/мин, согласно исследованию ASCOT, обеспечивает повышение цСАД на 3 мм рт.ст. и *AIx* — на 2,5 % [131, 132].

Таким образом, причинами негативного влияния БАБ на центральное АД являются: уменьшение ЧСС, которое приводит к удлинению систолы, отраженная пульсовая волна возвращается в систолу, суммируется с прямой волной и увеличивает цСАД; периферический вазоспазм и смещение точки отражения пульсовой волны более проксимально, что способствует более раннему возвращению пульсовой волны, кроме того, повышение резистивности сосудов увеличивает амплитуду отраженной пульсовой волны. При этом необходимо учитывать и то, что, согласно закону Пуазеля, АД определяется так: АД = сердечный выброс × периферическое сопротивление, где сердечный выброс = ударный объем × ЧСС.

Когда ЧСС снижается под влиянием терапии, среднее АД поддерживается за счет увеличения ударного объема. Этот феномен часто наблюдается 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 людей более старшего возраста и страдающих от АГ или атеросклероза 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 центральных САД и пульсового АД. Подтверждением отрицательного влияния БАБ на давление прироста являются результаты метаанализа Н. Charlotte с соавторами (рис. 7), в котором продемонстрировано, что БАБ — единственный класс АГП, который ассоциируется с увеличением индекса прироста по сравнению с плацебо [22].

То, что именно замедление ЧСС играет ведущую роль в недостаточном снижении центрального АД на фоне терапии БАБ, было показано в исследовании ASCOT, в котором продемонстрирована четкая связь между ЧСС и центральным АД и исчезновение разницы 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 на атенололе и амлодипине до стандартизации и 123,9 (123,1–124,6) и 122,8 (122,1–123,6) мм рт.ст. ( $P = \text{НД}$ ) — после стандартизации [131].

Существуют данные, что не все препараты, замедляющие ЧСС, негативно влияют на индекс прироста. Так, в исследовании Y. Matsui и соавторов под влиянием лечения комбинацией «олмесартан + азелнидипин» наблюдалось более выраженное снижение центрального САД при большем снижении ЧСС по сравнению с комбинацией «олмесартан + гидрохлортиазид» [75]. Авторы объясняли это более выраженным положительным влиянием первой комбинации на периферическое сопротивление и СРПВ. Возможно, существуют дополнительные положительные эффекты антигипертензивных препаратов (влияние на эластические свойства емкостных сосудов и функцию эндотелия, уменьшение периферического вазоспазма), которые нивелируют эффект уменьшения ЧСС.

Такими дополнительными положительными эффектами могут обладать БАБ с вазодилатирующими свойствами. Некоторые исследования говорят о том, что небиволол и карведилол более эффективны в снижении центрального САД, чем представители данной группы, но без таких свойств [99]. Так, в исследовании СОМЕТ 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 сердечной недостаточностью. При изучении

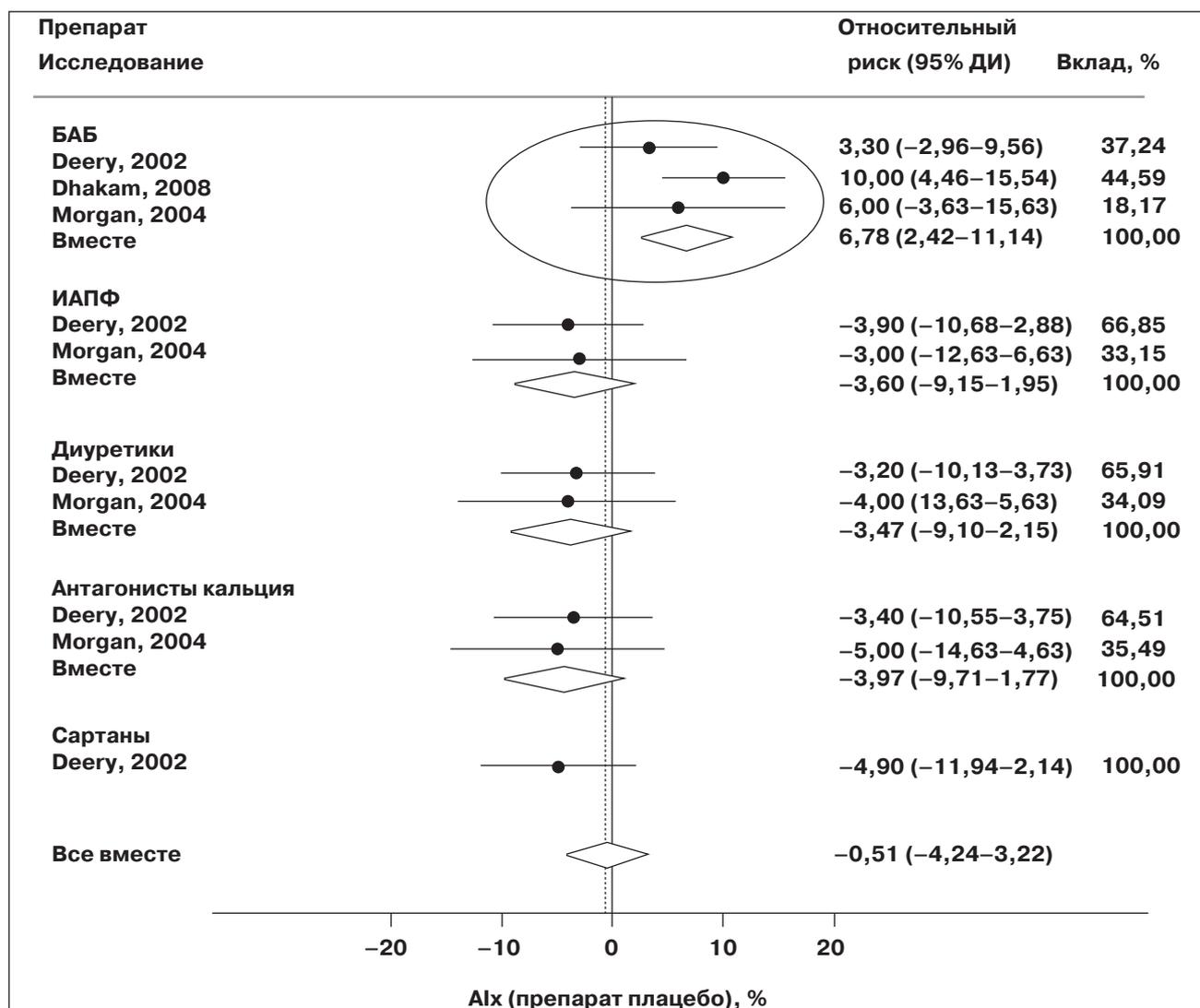
атенолола, небиволола или карведилола и блокаторов рецепторов ангиотензина II было установлено положительное влияние сартанов и БАБ с вазодилатирующими свойствами, но не атенолола на индекс прироста и центральное АД [98]. При этом отмечалось достоверно меньшее влияние БАБ с вазодилатирующими свойствами на ЧСС по сравнению с атенололом. Такие же данные о положительном влиянии карведилола (рис. 8) были получены и в исследовании К. Niren с соавторами, в котором атенолол увеличивал индекс прироста, а карведилол его достоверно снижал [88]. При этом после стандартизации к ЧСС 75 уд/мин оказалось, что карведилол достоверно превосходил атенолол в снижении индекса прироста, но и атенолол не увеличивал этот показатель. Авторы указывали, что снижение ЧСС на каждые 10 уд/мин от 75 уд/мин 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 БАБ с вазодилатирующими АГП, например антагонистами кальция. Возможно, такая комбинация, так же как и БАБ с вазодилатирующими свойствами, будет в большей степени способствовать снижению центрального АД.

Очень часто центральное давление путают с понятием жесткости артерий. Золотым стандартом для оценки степени жесткости артерий является определение СРПВ. Центральное АД может зависеть от СРПВ: при большей СРПВ пульсовая волна возвращается с периферии к сердцу скорее, в систолу, что обуславливает увеличение цСАД и нагрузки на сердце. Поэтому уменьшение СРПВ должно ассоциироваться с уменьшением цСАД. Согласно данным последнего метаанализа (рис. 9), все АГП практически одинаково снижают СРПВ при длительном эффективном лечении [92]. Как видно из рис. 9, БАБ по степени снижения СРПВ достоверно не уступают ни антагонистам кальция, ни диуретикам, ни ингибиторам АПФ. Поэтому если БАБ хорошо снижает АД (достигается целевой уровень), то они положительно влияют и на жесткость артерий.

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

**БАБ нарушают липидный и углеводный обмен.** О негативном метаболическом действии БАБ студентам говорят еще на занятиях по фармакологии в медицинском институте. С того времени обычно остается в памяти, что БАБ нельзя назначать пациентам с сахарным диабетом. Это в дальнейшем отражается и на практической деятельности врачей. Рассмотрим, так ли это. Основные механизмы влияния БАБ на метаболизм глюкозы и липидов представлены в табл. 9 [3, 108].

Наиболее часто негативное влияние БАБ опосредуется их гемодинамическими эффектами. В норме



**Рисунок 7. Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на индекс прироста. Бета-блокаторы — единственная группа, при назначении которой увеличивается индекс прироста**

скелетные мышцы являются основными потребителями глюкозы, если нарушено их кровоснабжение (а это возможно, когда БАБ вызывает периферический вазоспазм), то они не усваивают глюкозу и ее уровень в крови повышается. Кроме того, обычно инсулин вызывает вазодилатацию и увеличивает кровоток в скелетных мышцах, что тесно связано с утилизацией глюкозы. При сахарном диабете эндотелийзависимая инсулиноопосредованная вазодилатация нарушена, это считается основной причиной снижения индуцированного инсулином захвата глюкозы в периферических тканях. В норме острая стимуляция симпатической нервной системы уменьшает стимулированный инсулином захват глюкозы в мышцах посредством вазоконстрикции и снижения кровотока. Этот эффект опосредован  $\alpha 1$ -адренорецепторами. Лечение типичными неселективными БАБ может вызывать вазоконстрикцию и снижение кровотока, что приводит к уменьшению индуцированного инсулином захвата глюкозы, другими словами — к инсулинорезистентности. Исключения составляют БАБ, блокирующие дополнитель-

но альфа1-адренорецепторы (карведилол, лабеталол) или стимулирующие высвобождение оксида азота (небиволол), таким образом, вызывающие периферическую вазодилатацию. Стимуляция  $\beta 2$ -рецепторов вызывает вазодилатацию. Если заблокировать  $\beta 2$ -адренорецепторы при неселективной  $\beta$ -блокаде, то предотвращается  $\beta 2$ -стимулированное увеличение кровотока. Назначение селективных БАБ в обычных дозах мало влияет на этот процесс. Кроме того, лечение БАБ может также влиять на секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. БАБ способны подавлять первую фазу секреции инсулина, возможно, посредством угнетения  $\beta 2$ -опосредованного высвобождения инсулина.

Чувствительность к инсулину при использовании  $\beta 1$ -селективных адреноблокаторов ухудшается в меньшей степени, чем под влиянием неселективных  $\beta$ -блокаторов. Если же БАБ обладают еще и вазодилатирующими свойствами, то они, как правило, в умеренных дозах не ухудшают чувствительность тканей к инсулину, т.к. периферический кровоток не стра-

Таблица 9. Механизмы влияния бета-адреноблокаторов на метаболизм глюкозы и липидов

Показатель	Лечение $\beta$ - или $\beta_1$ -селективными адреноблокаторами	Метаболические последствия
Активность липопротеинлипазы	↓↓	↓ клиренса триглицеридов
Активность лецитин-холестерин-ацилтрансферазы	↓	↓ липопротеидов высокой плотности
Масса тела	↑	↓ чувствительности к инсулину
Секреция инсулина	↓ 1-я фазы	↑ 2-й фазы, пролонгированная гиперинсулинемия
Клиренс инсулина	↓	↑ гиперинсулинемии ↑ инсулинорезистентности
Периферический кровоток	↓↓	↓ доставки субстрата ↓ захвата глюкозы
Общая резистентность периферических сосудов	↑	↓ периферического кровотока

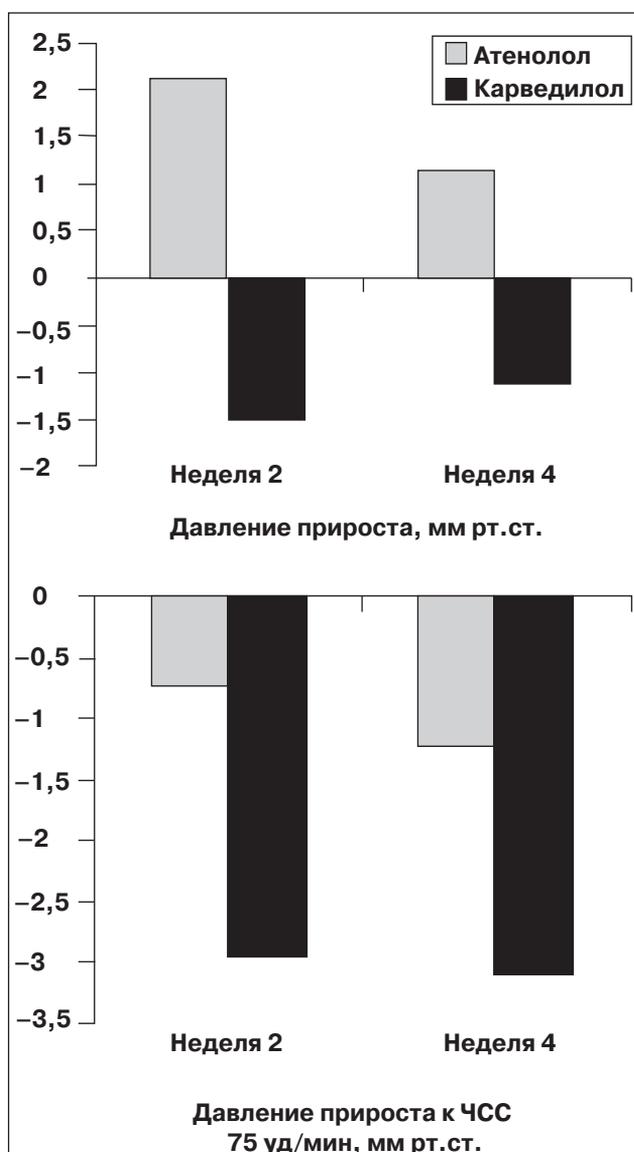
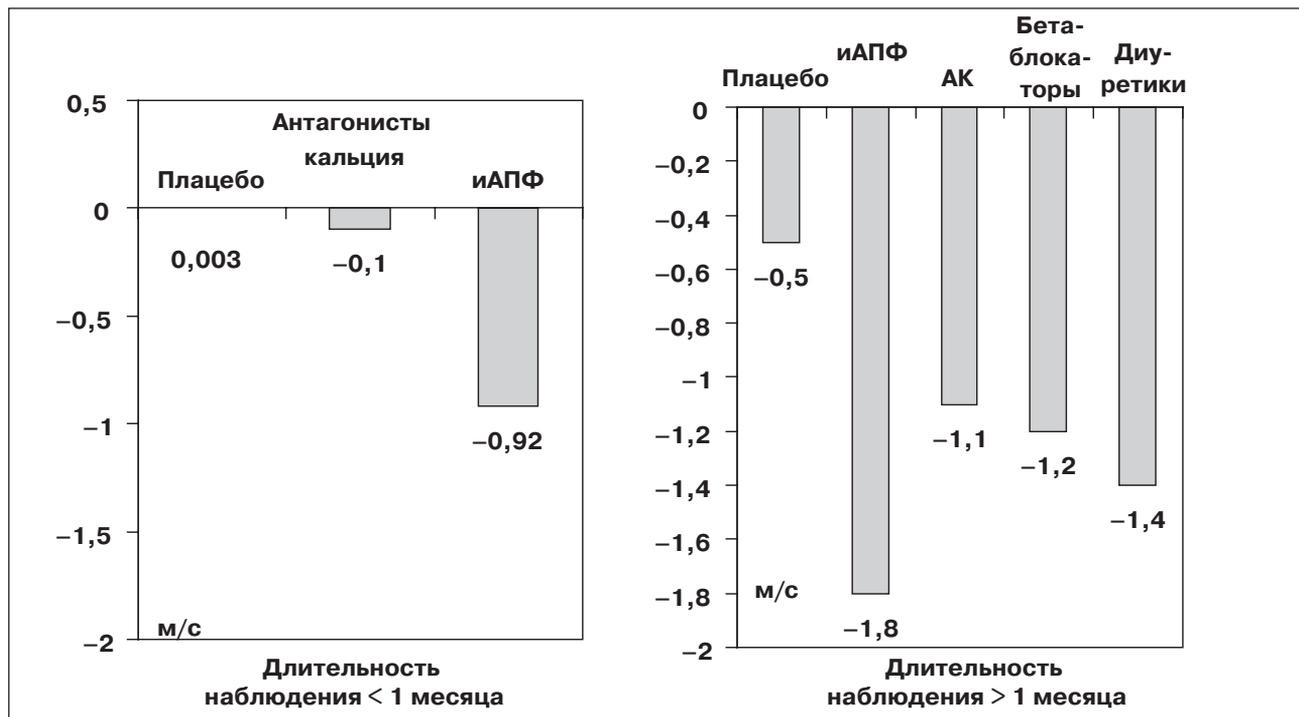


Рисунок 8. Изменение давления прироста на фоне лечения атенололом и карведилолом: а) без стандартизации; б) после стандартизации к ЧСС 75 уд/мин (адаптировано по [88])

дает. Так, согласно исследованию GEMINI, индекс НОМА достоверно снижался на фоне приема карведилола (т.е. увеличивалась чувствительность тканей к инсулину), в то время как при применении метопролола достоверных изменений индекса НОМА не было отмечено [15]. Аналогично изменялся и уровень гликозилированного гемоглобина. При сравнении четырех БАБ (атенолол, карведилол, бисопролол и небиволол) в исследовании, проведенном в отделе симптоматических гипертензий ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМНУ у пациентов с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью (индекс НОМА > 3), не имело значения, какой БАБ применялся, кроме атенолола [6]. При приеме всех БАБ происходило достоверное снижение индекса НОМА. У пациентов же с клиническими проявлениями метаболического синдрома, но без инсулинорезистентности (индекс НОМА < 3) ни карведилол, ни бисопролол достоверно не изменяли величину индекса НОМА, а атенолол ее достоверно увеличивал. В исследовании В. Kveiborg с соавторами было показано, что карведилол не уменьшал сосудистую чувствительность к инсулину, в то время как метопролол ухудшал [65].

Увеличение массы тела — еще один предполагаемый механизм снижения чувствительности к инсулину под влиянием БАБ. Увеличение веса пациентов, принимающих БАБ, 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 БАБ с вазодилатирующими свойствами характерно менее выраженное влияние на вес. Так, в вышеупомянутом исследовании GEMINI прием карведилола не ассоциировался с достоверным увеличением веса в отличие от приема метопролола тартрата. Не отмечено такого значимого эффекта у небиволола и лабеталола.

При инсулинозависимом сахарном диабете БАБ могут маскировать некоторые адренергические симптомы гипогликемии (тремор, тахикардию) при сохранении сильного потоотделения. Выход из гипогликемическо-



**Рисунок 9. Данные метаанализа по эффективности различных классов АГП в снижении СРПВ по аорте (адаптировано по [92])**

го состояния у больных, получающих БАБ, 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 инсулинозависимых пациентов высокоселективная  $\beta_1$ -адреноблокада наиболее предпочтительна. При сахарном диабете 2-го типа проблема гипогликемии и  $\beta$ -адреноблокады минимальна, особенно при использовании метформина или глитазонов.

Аналогично влиянию на метаболизм глюкозы обмен липидов также в большей мере нарушается при использовании неселективных БАБ, а БАБ с вазодилатирующими свойствами или не влияют на липидный спектр, или оказывают положительное воздействие. Так, в исследовании U. Nauf-Zachariou с соавторами карведилол был так же эффективен в снижении уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и повышении уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, как и каптоприл [46]. В исследовании Г.В. Дзяк и А.А. Ханюкова не было обнаружено негативного влияния на обмен глюкозы и липидов карведилола (Кардиостад, «STADA», Германия) у больных с сердечной недостаточностью [1].

Следует отметить, что в ряде рандомизированных исследований (LIFE, ASCOT, INVEST) было обнаружено, что ателолол по сравнению с другими препаратами все же увеличивал риск развития сахарного диабета. При этом в большинстве случаев БАБ использовали в комбинации с диуретиками. Сахарный диабет на фоне приема диуретиков в настоящее время является предметом споров: одни говорят, что это не

истинный диабет, а повышение глюкозы — побочное явление, которое проходит после прекращения применения диуретиков, и прогноз у таких пациентов благоприятный [17, 61]; другие утверждают, что риск развития осложнений у таких пациентов такой же, как и у лиц с истинным сахарным диабетом [122]. Однако, согласно современным рекомендациям, лицам с предрасположенностью к сахарному диабету (чаще — клиническими проявлениями метаболического синдрома) не рекомендуют принимать БАБ, особенно в комбинации с диуретиками. Эти данные не относятся к БАБ с вазодилатирующими свойствами. Их негативное влияние не доказано. У больных с уже возникшим ранее сахарным диабетом в большинстве рандомизированных долгосрочных исследований БАБ были так же эффективны в предупреждении сердечно-сосудистых событий, как и препараты сравнения. Так, в наблюдениях UKPDS и CAPP ателолол при достоверном и значимом снижении АД приводил к такому же снижению частоты конечных точек, как и каптоприл, а по влиянию на частоту возникновения инсульта имел даже небольшие преимущества [11, 45]. У пациентов с сердечной недостаточностью (рис. 10), по данным метаанализа S.J. Haas с соавторами, назначение БАБ приводило к достоверному снижению общей смертности на 28 % у пациентов без сахарного диабета и на 16 % — у пациентов с сахарным диабетом [52]. Согласно рекомендациям диабетических ассоциаций, при наличии показаний (перенесенный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, аритмии) применение БАБ возможно у пациентов с сахарным диабетом [102]. Предпочтение следует отдавать БАБ с доказательной базой эффективности — мето-

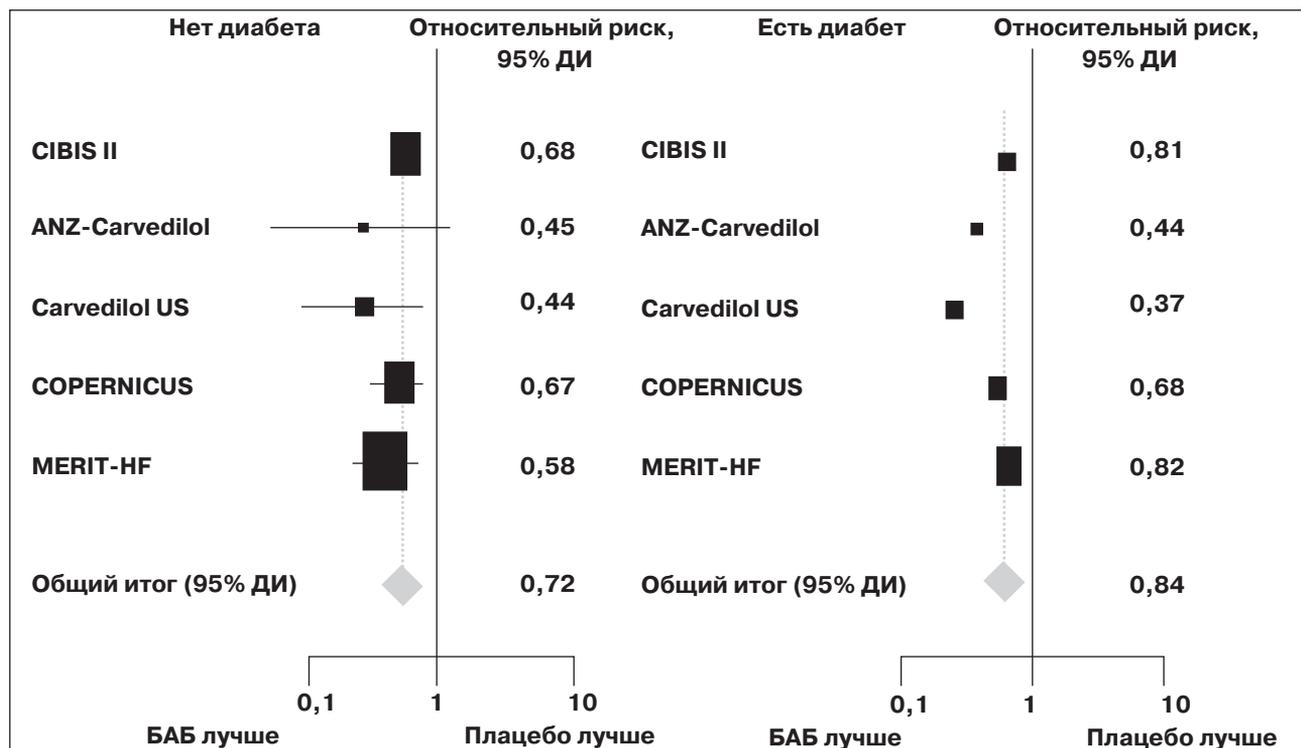


Рисунок 10. Эффективность бета-адреноблокаторов в снижении общей смертности у пациентов с сердечной недостаточностью в зависимости от наличия сахарного диабета (данные метаанализа S.J. Haas et al., 2003)

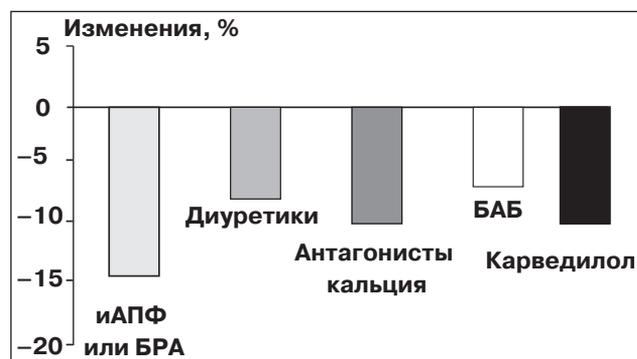


Рисунок 11. Влияние различных классов АГП на регресс гипертрофии левого желудочка: 1394 пациента, 39 плацебо-контролируемых исследований (адаптировано по [107])

прололу сукцинату, бисопрололу, карведилолу, небивололу.

В снижении смертности как в острый период, так и при длительном наблюдении назначение БАБ после инфаркта миокарда было более эффективно у пациентов с сахарным диабетом (табл. 10).

Таким образом, данные о негативном влиянии БАБ на обмен глюкозы и липидов сильно преувеличены. У пациентов с сахарным диабетом данный класс АГП назначать можно, если есть необходимость. При повышенном риске развития сахарного диабета следует избегать назначения неселективных БАБ и их комбинации с диуретиками. В случае необходимости предпочтительнее назначать БАБ с вазодилатирующими свойствами.

БАБ не оказывают положительного влияния на поражение органов-мишеней. В большинстве сообщений о

возникновении или регрессе поражения органов-мишеней при АГ БАБ, как правило, относят к препаратам с наименьшей эффективностью. Почти во всех метаанализах, посвященных гипертрофии левого желудочка [58, 107], лечение на основе БАБ уступало по степени регресса другим классам АГП. Так, в метаанализе А. Klingbeil с соавторами антагонисты рецепторов ангиотензина II в среднем приводят к регрессу гипертрофии левого желудочка на 13 %, антагонисты кальция — на 11 %, ингибиторы АПФ — на 10 %, диуретики — на 8 % и БАБ — на 6 % [58]. Но при этом не учитывалось, какие БАБ назначались. Известно, что БАБ с вазодилатирующими свойствами в большей степени снижают индекс массы миокарда левого желудочка, чем БАБ без таких свойств. Как видно из рис. 11, карведилол был в такой же степени эффективен, как и антагонисты кальция.

В вышеупомянутом исследовании Г.В. Дзяк, А. Ханюкова, в котором карведилол (Карвистад, «Стада», Германия) назначали пациентам с сердечной недостаточностью, наблюдали регресс гипертрофии левого желудочка в 7,3 % случаев. Достоверный регресс гипертрофии под влиянием карведилола наблюдали и в исследовании М. Verza с соавторами [123]. Существуют также данные, что карведилол обладает способностью увеличивать коронарный кровоток [87, 115, 116].

Такое более выраженное влияние карведилола по сравнению с другими БАБ можно частично объяснить его более выраженным воздействием на центральное АД. В одном из экспериментальных исследований удалось вывести породу мышей, которые не имели рецепторов ангиотензина II в сердце. При перевязке аорты,

**Таблица 10. Результаты исследований по снижению смертности после острого инфаркта миокарда на фоне лечения бета-адреноблокаторами в зависимости от наличия сахарного диабета**

Исследование	Снижение смертности в первые 3 месяца после инфаркта	
	Нет сахарного диабета, %	Есть сахарный диабет, %
Goteborg metoprolol Trial [48]	-36	-58
MIAMI Trial [117]	-12	-50
ISIS 1 [53]	-15	-22
Malmberg et al. [71]	-29	-69
	Снижение смертности на протяжении длительного (> 1 года) наблюдения, %	
BHAT [18]	-25	-35
Gundersen et al. [43]	-34	-63
Kjekshus et al. [57]	-49	-56

когда повышалось сопротивление и АД, у них развивалась гипертрофия левого желудочка, 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 левого желудочка. Если это снижение обеспечивают БАБ, то и они будут обладать этим свойством.

У пациентов с диабетической нефропатией или почечной недостаточностью по аналогии с гипертрофией левого желудочка препаратами первого ряда считаются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы — сартаны или ингибиторы АПФ. Однако, если у пациента недиабетическое поражение почек и нет признаков почечной недостаточности или пациент перенес трансплантацию почек, то, согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии (2003), могут назначаться любые АГП, в том числе БАБ [8]. БАБ способны блокировать секрецию ренина, которая, как правило, повышена у пациентов с поражением почек [85].

Согласно данным метаанализа [127], БАБ уступали ингибиторам АПФ в снижении протеинурии, но, по данным другого метаанализа [95], были одинаково эффективны с ингибиторами АПФ в замедлении снижения скорости клубочковой фильтрации. Некоторые исследователи считают, что ингибиторы АПФ способны уменьшать альбуминурию за счет влияния на внутриклубочковую мембрану, но они могут не влиять на скорость клубочковой фильтрации [83]. В исследовании S. Rudberg с соавторами метопролол имел одинаковые нефропротективные свойства с эналаприлом, что определялось гистологически (утолщение мембраны, матриксный объем, гистологический диабетический гломерулярный индекс) [104]. Существует немного методологически правильно построенных длительных исследований, в которых сравнивали бы влияние БАБ и ингибиторов АПФ на скорость клубочковой фильтрации при диабетической нефропатии. В исследовании S. Vjorck с соавторами в группе эналаприла снижение скорости клубочковой фильтрации составляло 2 мл/мин/год, а в группе метопролола — 6 мл/мин/год [19]. Но в группе ингибитора АПФ был лучше

контроль АД, пациенты с повышенным уровнем креатинина исключались из исследования. В наблюдении L. Elving с соавторами каптоприл и атенолол одинаково снижали уровень АД, снижение скорости клубочковой фильтрации было тоже одинаковым — 5 мл/мин/год при приеме каптоприла, 4 мл/мин/год — атенолола [29]. В исследовании P. Sawicki рамиприл способствовал увеличению скорости клубочковой фильтрации на 1 мл/мин/год, а метопролол не изменял ее вообще при одинаковом контроле АД, что можно расценивать как положительный эффект [106].

В одном из последних метаанализов, включавшем 8 исследований и 5972 пациента, было показано, что терапия БАБ снижает общую смертность у пациентов с хроническим поражением почек и систолической дисфункцией левого желудочка [14], что подтверждает мнение экспертов о необходимости применения данной группы препаратов при заболеваниях почек [56]. Для карведилола в небольших исследованиях было показано благоприятное воздействие на почечную гемодинамику, включавшее снижение периферического сопротивления, у пациентов с сердечной недостаточностью, несмотря на системное снижение АД [10], и у больных с АГ [120]. Карведилол значительно лучше влиял на скорость клубочковой фильтрации и клинические исходы, чем метопролол, у пациентов с сердечной недостаточностью и нарушением функции почек [54]. Карведилол при сравнении с другими БАБ увеличивал почечный кровоток и снижал микроальбуминурию [12, 26, 35, 73]. В исследовании GERMINI у меньшего количества пациентов, принимавших карведилол, в отличие от метопролола тартрата наблюдалось прогрессирование от нормо- до микроальбуминурии — 6,4 против 10,3 % соответственно при применении карведилола и метопролола [15].

Существует также точка зрения, что карведилол способен расширять эфферентную артериолу, что объясняет его более выраженный нефропротективный эффект, чем у других БАБ. Но эта точка зрения пока не подтверждена [68].

Одним из показателей, характеризующих поражение сосудов как органа-мишени, наряду со скоростью распространения пульсовой волны является увеличе-

ние 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 величины ТИМ [136]. Аналогично в исследовании LIFE атенолол уменьшал ТИМ на 1,7 %, а лозартан — на 7,9 % ( $P < 0,05$ ) [90]. В последнем метаанализе ингибиторы АПФ, сартаны и, особенно, антагонисты кальция имели преимущества перед БАБ и диуретиками по влиянию на данный показатель [126].

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 БАБ 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 месяцев приводило к значительному снижению утреннего подъема АД [74]. Регресс ТИМ наблюдался у 49 % пациентов, получавших карведилол, и только у 18 % больных, 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 [134]. Считается также, что возможно благодаря антиоксидантному и противовоспалительному действию, карведилол способен влиять на апоптоз гладкомышечных клеток и стабилизировать атеросклеротические бляшки [42]. Существуют указания, что карведилол снижает активность фактора некроза опухоли  $\alpha$ , который принимает участие в атерогенезе.

Таким образом, благодаря своему гемодинамическому действию БАБ оказывают также благоприятное влияние на поражение органов-мишеней. БАБ с вазодилатирующими свойствами оказывают дополнительное положительное воздействие на органы-мишени, что ставит их в один ряд с ингибиторами АПФ и антагонистами кальция.

**БАБ вызывают побочные явления, которые могут влиять на качество жизни пациентов с АГ.** На практике очень мало пациентов с АГ или ИБС при отсутствии абсолютных противопоказаний (бронхиальная астма, АВ-блокада II степени и выше, индивидуальная непереносимость) не способны принимать БАБ — 3–5 %. Наиболее часто встречаемые побочные явления БАБ следующие: кардиальные (синусовая брадикардия, остановка синусового узла, АВ-блокады, снижение

систолической функции левого желудочка); неврологические (депрессия, кошмарные сновидения, бессонница, дисфория); желудочно-кишечные (тошнота, рвота, метеоризм, запор, диарея); бронхообструкция (у лиц с бронхиальной астмой, хроническим обструктивным заболеванием 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 липопротеидов высокой плотности; гепатотоксичность.

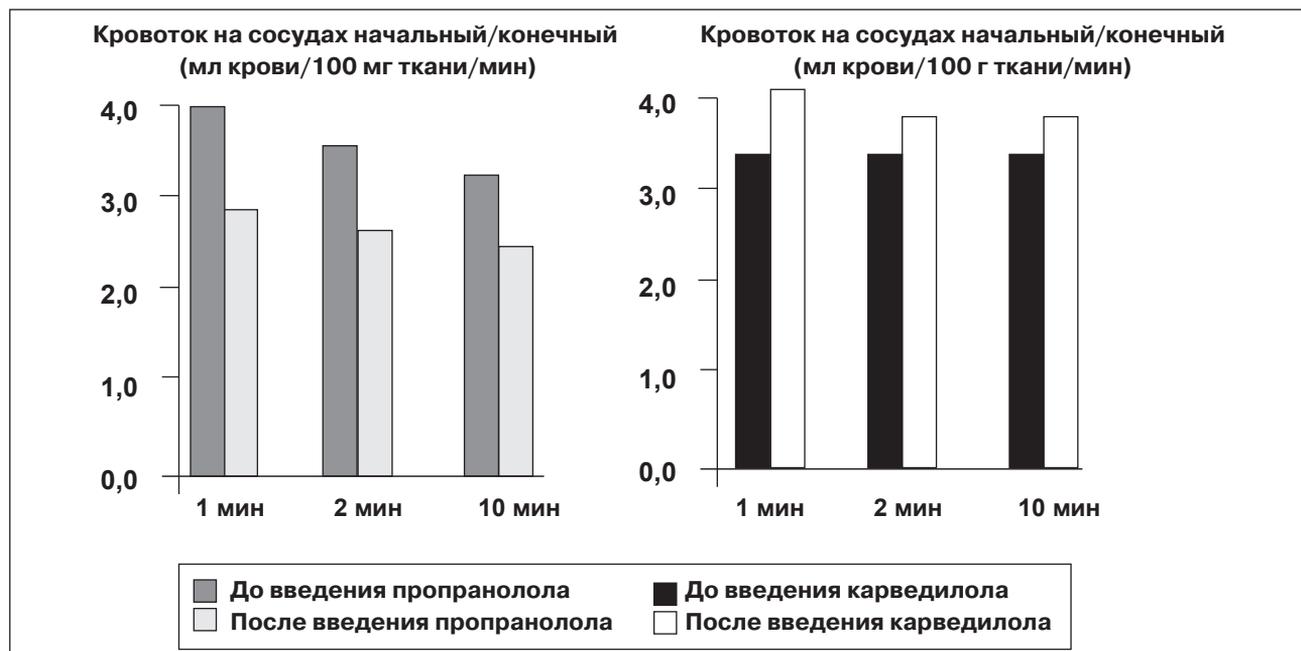
Кардиальные побочные эффекты, как правило, хорошо мониторируются по замедлению ЧСС и изменениям на ЭКГ. Однако очень часто в клинической практике снижение ЧСС менее 60 уд/мин служит причиной отмены БАБ. Согласно же существующим рекомендациям [76], если ЧСС 50–60 уд/мин и пациент стабилен (нет ухудшения симптоматики сердечной недостаточности, ортостатических реакций), то лечение не меняется. Если же есть дополнительная симптоматика, то дозу БАБ нужно уменьшить наполовину, 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 *хронических обструктивных заболеваний легких* единственным противопоказанием к назначению БАБ является бронхиальная астма. Все другие состояния обуславливают предосторожности при назначении этих АГП. Сердечная недостаточность и ИБС часто сопровождаются ХОЗЛ. 37 % больных с ХОЗЛ умирают от кардиоваскулярных событий и 34 % — собственно от ХОЗЛ [64, 125]. Существуют данные о том, что нарушение функции дыхания является предиктором кардиальной смерти [113].

Согласно данным исследований, пациенты получают дополнительные преимущества при назначении БАБ — смертность снижается на 15–43 % [13]. Так, в ретроспективном исследовании P. Short с соавторами назначение БАБ приводило к улучшению выживаемости на 22 % и снижению доз потребляемых глюкокортикостероидов и числа госпитализаций по поводу обострения ХОЗЛ [111]. Данные Cooperative Cardiovascular Project по выживанию пациентов ( $n = 200\,000$ ) после инфаркта миокарда говорят также об эффективности БАБ у пациентов как с БА, так и без нее [40].

Наличие БА является противопоказанием к назначению БАБ. Ингаляционные бета-агонисты должны назначаться пациентам с ХОЗЛ [24, 32]. Желательно проводить тщательный мониторинг функции легких. Как правило, высокоселективные БАБ и БАБ с вазодилатирующими свойствами мало влияют на показатели внешнего дыхания [105]. В исследовании В. Евдокимова с соавторами было обследовано 77 пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью II–III ФК, фракция выброса  $< 45$  %, и ХОЗЛ (умеренной и тяже-



**Рисунок 12. Влияние пропранолола и карведилола на периферический кровоток**

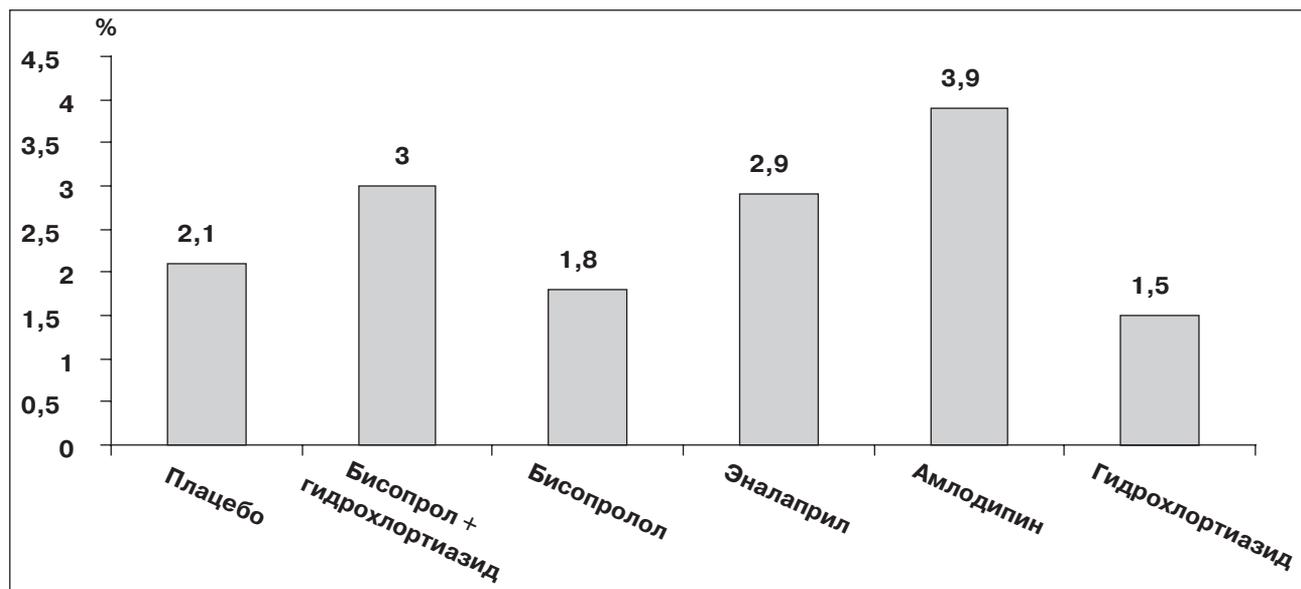
лой степени). На протяжении 6 месяцев им назначали или стандартную терапию сердечной недостаточности без БАБ, или стандартную терапию + небиволол, или стандартную терапию + карведилол. Для лечения ХОЗЛ они получали бета-адреномиметики или глюкокортикостероиды ингаляционно. В результате оказалось, что фракция выброса увеличилась на 12,2; 22,9 и 23,8 % в соответствующих группах. Легочная гипертензия уменьшилась на 5,7; 18,2 и 18,9 % соответственно. Все это сопровождалось уменьшением приступов стенокардии на 18, 43 и 44 % и увеличением объема форсированного выдоха на 5,4; 8,3 и 6,7 % [34]. То есть функция легких не ухудшалась, а улучшалась на фоне терапии БАБ. В наблюдении N. Hawkins с соавторами назначение селективного бисопролола на протяжении 4 месяцев приводило к достоверному снижению объема форсированного выдоха, но не изменялось потребление ингаляционных бета-адреностимуляторов, качество жизни улучшалось [47].

Рекомендации по лечению сердечной недостаточности говорят о том, что *большинство пациентов с сердечной недостаточностью и ХОЗЛ хорошо переносят терапию БАБ* [32]. Начальное назначение малых доз и постепенное титрование БАБ рекомендованы. *Небольшое ухудшение функции легких не должно приводить к отмене БАБ*. Если же симптомы продолжают ухудшаться, то доза БАБ может быть уменьшена или возможна полная отмена. Предпочтение отдают селективным БАБ. Единственным противопоказанием остается бронхиальная астма.

*Синдром Рейно* достаточно редко встречается при использовании высокоселективных БАБ и чаще у лиц с уже существующими заболеваниями периферических артерий на фоне высоких стартовых доз. При медленном титровании БАБ хорошо переносятся пациентами с нарушенным периферическим кровотоком [31]. Со-

гласно метаанализу 11 исследований с применением БАБ у пациентов с перемежающейся хромотой не наблюдалось существенного ухудшения симптоматики [101]. В другом метаанализе исследований по применению атенолола, пропранолола, пиндолола и метопролола также не обнаружено данных, что БАБ негативно влияют на величину дистанции, которую может пройти пациент с перемежающейся хромотой, на симптомы перемежающейся хромоты, кровоток, сосудистое сопротивление и температуру кожи. Однако БАБ следует осторожно использовать у пациентов с критической ишемией, которым любое острое снижение АД противопоказано [94]. Назначение БАБ пациентам с заболеваниями периферических артерий так же, как при ХОЗЛ, ассоциируется с улучшением прогноза [36].

Считается, что использование БАБ с вазодилатирующими свойствами более безопасно в плане снижения периферического кровотока, чем других БАБ. Так, при остром введении при сравнении влияния пропранолола и карведилола (рис. 12) на кровоток в нижних конечностях было продемонстрировано его снижение после введения пропранолола и увеличение на фоне карведилола [128]. Такое положительное влияние карведилола, вероятно, связано с его  $\alpha$ -блокирующим эффектом. При этом необходимо учитывать, что данные препараты назначались однократно. При медленном постепенном их назначении, возможно, существенных различий не было бы. В исследовании E. Espinola-Klein с соавторами было включено 128 пациентов с перемежающейся хромотой и АГ [33]. 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 недель лечения. Оказа-



**Рисунок 13.** Частота возникновения эректильной дисфункции на фоне различной антигипертензивной терапии

лось, что лодыжечно-плечевой индекс и расстояние, которое мог пройти пациент, увеличились достоверно в обеих группах (между группами достоверной разницы 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 БАБ хорошо переносятся и нет существенных отличий между назначением небиволола и метопролола.

**Эректильная дисфункция (ЭД)** — это то, в чем чаще всего обвиняют БАБ. Распространенность ЭД среди пациентов с АГ значительно выше, чем среди нормотензивных [55]. Существуют наблюдения, показывающие, что чем дольше существует АГ и чем больше степень повышения АД [25, 39], тем чаще и в большей степени обнаруживается ЭД. Кроме того, оказывается, что даже у лиц с предгипертензией ЭД встречается чаще, чем у нормотензивных [25].

Повышение давления способствует более быстрому развитию атеросклероза артерий, гипертрофии гладкомышечных клеток кавернозных тел и повышению содержания коллагена типа III в экстрацеллюлярном матриксе (гиалинизация, как в стенках артериол) и уменьшению притока крови к половому члену [118, 119]. В дополнение системное повышение АД отрицательно влияет на нейрогенное и гладкомышечное индуцированное расслабление в ответ на NO, что играет существенную роль в развитии поддержании эрекции [121]. Кроме того, ангиотензин через стимуляцию АТ1-рецепторов способствует сокращению гладкой мускулатуры кавернозных тел, принимая участие в прекращении эрекции. Интракавернозное введение ангиотензина II прекращает спонтанные эрекции у собак, а введение блокаторов рецепторов ангиотензина II, 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 диагностируется в более позднем возрасте, то есть в том возрасте, когда чаще встречается и ЭД, и сопутствующие заболевания (например, сахарный диабет), способствующие возникновению ЭД. Назначение терапии может ухудшать эректильную функцию. Считается, что БАБ и диуретики чаще всего дают такое побочное явление как ЭД. Однако ряд плацебо-контролируемых исследований это не подтверждает, в частности исследование TOMHS [41]. В этом исследовании контроль АД (уровень систолического АД (САД) < 140 мм рт.ст.) ассоциировался с меньшей (в 2,17 раза) 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, 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. В-четвертых, очень часто после того, как пациент узнает о наличии у него кардиоваскулярного заболевания, он самостоятельно или по совету не совсем компетентных врачей начинает ограничивать свою половую

активность, в то время как есть четкие рекомендации, что низкий и умеренный (при хорошей переносимости физической нагрузки) риск осложнений не является противопоказанием для сексуальной активности у таких пациентов. В-пятых, существуют пероральные препараты для лечения ЭД, которые могут широко применяться у пациентов с низким и умеренным риском кардиоваскулярных осложнений. В-шестых, как правило, причиной ЭД являются не препараты, поэтому замена одного препарата другим 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, альфа-метилдопа, резерпин, гуанетидин, бретилий). На третьем — БАБ.

#### **Препараты, приводящие к эректильной дисфункции [59]:**

- тиазидные диуретики;
- спиронолактон;
- клонидин;
- альфа-метилдопа;
- резерпин;
- гуанетидин;
- бретилий;
- бета-адреноблокаторы (1 случай на 199 пролеченных в год).

Вообще определение влияния препарата на эректильную функцию очень сложно и должно быть стандартизировано. Очень часто проводятся исследования, в которых задается один вопрос: есть ли у вас проблемы с эректильной функцией? Потом полученный ответ ассоциируют с препаратом без учета сопутствующих состояний и факторов. В результате получают противоречивые данные. Так, общепринятым является мнение экспертов, которое подтверждено рядом экспериментальных и рандомизированных клинических наблюдений, что блокаторы рецепторов ангиотензина II и альфа-адреноблокаторы улучшают эректильную функцию, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция не влияют, а БАБ и диуретики — ухудшают [124]. Однако в исследовании Shiri с соавторами [110] опрос 2837 мужчин показал, что на протяжении 5 лет приема различных антигипертензивных препаратов наиболее часто ЭД ассоциировалась с приемом БРА, неселективных БАБ и антагонистов кальция. В другом наблюдении (рис. 13) при монотерапии и БАБ, и тиазидным диуретиком гидрохлортиазидом отмечалась меньшая частота ЭД, чем при приеме плацебо, антагонистов кальция и ингибиторов АПФ [100]

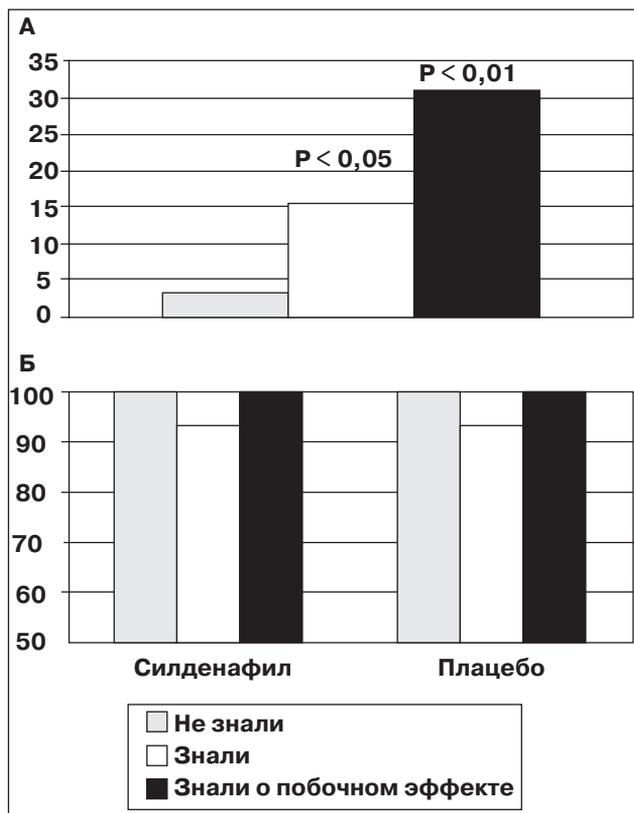
Негативное влияние тиазидных диуретиков связано с общим снижением кровотока на фоне снижения АД, с повышением активности ренин-ангиотензиновой системы (ангиотензин II играет ведущую роль в прекращении эрекции), метаболическими нарушениями (гипокалиемия — мышечная слабость, гипергликемия — снижение активности центра возбуждения). БАБ, особенно несе-

лективные, вероятно, снижают периферический кровоток и способствуют альфа-адреностимуляции. Кроме того, вмешиваясь в липидный обмен, возможно, они влияют на выработку половых гормонов [38].

Для БАБ с вазодилатирующим эффектом такое побочное явление, как ЭД, встречается редко, даже есть работы, показывающие улучшение эректильной функции на фоне приема небиволола. Стимуляция альфа-адренорецепторов лежит в основе прекращения эрекции. Поэтому на фоне терапии альфа-адреноблокаторами, как правило, наблюдается улучшение эрекции. Карведилол, обладая альфа-адреноблокирующим эффектом, также редко вызывает ЭД. Согласно данным FDA на 15.05.2012, у 10 190 пациентов зарегистрированы побочные явления на фоне приема карведилола. Среди них только 21 (0,21 %) пациент имел ЭД (все мужчины в возрасте старше 40 лет) [49]. При приеме высокоселективного БАБ бисопролола, по данным FDA на 22.04.2012, 7367 пациентов имели побочные явления. Среди них только 0,26 % имели сексуальную дисфункцию. 70 % мужчин с ЭД были в возрасте старше 50 лет, как сопутствующую терапию принимали силденафил, аспирин, 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, все они способствовали улучшению кровотока полового члена при эффективном снижении системного АД [89].

В 2003 году было проведено оригинальное исследование (рис. 14) частоты возникновения ЭД на фоне приема БАБ в зависимости от информированности пациента о возможных побочных явлениях [112]. Пациенты были рандомизированы 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, другим досталось плацебо. Это лишний раз подтверждает 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 адресована в основном врачу, нехорошо. 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



**Рисунок 14:** А — частота выявления эректильной дисфункции на фоне приема бета-блокаторов в зависимости от информированности пациентов о приеме и побочном эффекте препарата; Б — улучшение эректильной функции на фоне приема силденафила/плацебо в зависимости от информированности пациента о побочном эффекте бета-блокатора (адаптировано по Eur. Heart J., 2003, Vol. 24, P. 1928)

отдельно для врачей и пациентов, в последней указывается не то, что препарат может быть причиной каких-то нарушений, а говорится, что при возникновении перечисленных симптомов следует обратиться к врачу.

Таким образом, *снижение системного АД на фоне применения любого класса антигипертензивных препаратов может приводить к снижению притока крови к половому члену, особенно у мужчин 60 лет и старше, таким образом, способствуя ЭД. БАБ чаще вызывают ЭД психогенного характера. Препараты, обладающие периферическим вазодилатирующим действием, в меньшей степени влияют на эректильную функцию.*

### Возможно ли назначение БАБ у пожилых пациентов?

Как правило, вероятность назначения БАБ значительно снижается с возрастом: пациентам в возрасте 70 лет и старше в 2 раза реже назначают данные препараты, несмотря на то что с возрастом увеличивается частота возникновения сердечной недостаточности, которая является показанием к применению БАБ [24, 60]. У врачей есть предубеждения против БАБ из-за большого количества сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов. Это несколько противоречит действующим ре-

комендациям, которые включают БАБ в обязательную программу лечения пациентов с сердечной недостаточностью, и результатами исследований. Так, в исследованиях SIBIS II и MERIT-HF бисопролол и метопролол сукцинат одинаково снижали смертность и у молодых, и у пожилых пациентов [23, 30]. Исследование SENIORS вообще было спланировано для пациентов старшего возраста (средний возраст — 76 лет) [37]. Недавнее исследование с карведилолом (COLA) у 1030 пациентов с сердечной недостаточностью в возрасте старше 70 лет подтвердило хорошую переносимость БАБ у данной категории больных [63]. Единственным условием, которое необходимо соблюдать при лечении БАБ пожилых пациентов, — начинать с малых доз и титровать медленно.

Таким образом, *БАБ при наличии показаний могут и должны назначаться пожилым пациентам, согласно принятым рекомендациям.*

### Когда мы должны использовать БАБ?

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что БАБ должны применяться в лечении пациентов с АГ и ИБС (стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда), нарушениями ритма сердца (тахикардия, экстрасистолия, мерцательная аритмия), сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка, глаукомой, мигренью и при беременности. У пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, требующих оперативного лечения, БАБ снижают вероятность кардиоваскулярных событий [96, 97]. Данные о побочных явлениях БАБ сильно преувеличены, при наличии показаний вред от назначения БАБ гораздо меньше, чем от неназначения. Если есть только АГ без сопутствующих состояний или существуют сомнения в отношении возможных побочных реакций, то предпочтение следует отдавать назначению БАБ с вазодилатирующими свойствами, которые так же эффективны в предупреждении кардиоваскулярных событий и поражения органов-мишеней, как и другие антигипертензивные препараты, они сильнее, чем другие БАБ, снижают давление при роста и центральное АД, практически не приводят к метаболическим нарушениям и хорошо переносятся пациентами, в том числе и пожилого возраста. Какому БАБ отдать предпочтение — карведилолу или небивололу — это личное дело самого врача. По моему личному мнению, карведилол является более проверенным препаратом, с большим количеством доказательств эффективности в больших исследованиях. Положительные вазопротекторные свойства небиволола часто имеют лишь теоретическое обоснование. Нет данных о влиянии небиволола на частоту развития осложнений у пациентов с ИБС, после инфаркта миокарда. Однако небиволол характеризуется лучшей переносимостью (возможно, из-за небольших назначаемых доз), что дает ему некоторое преимущество при назначении у пожилых. БАБ без вазодилатирующих свойств могут назначаться пациентам без сопутствующих состояний в составе комбинированной терапии. Но в любом случае отказываться от БАБ еще рано, и вполне уместным является выражение: «Не так страшен черт, как его малюют».

**Список литературы**

1. 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
2. Жарінов О. Фармакологічні відмінності та критерії вибору β-адреноблокаторів // *Ліки України.* — 2004. — № 9. — С. 93-97.
3. Катеринчук І., Катеринчук В. Артеріальна гіпертензія у хворих на цукровий діабет. — К., 2005. — 169 с.
4. Ощепкова Е.В. Роль β-блокаторов в лечении артериальной гипертензии // *Атмосфера. Кардиология.* — 2005. — № 3. — С. 39-42.
5. Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М., Марцовенко І.М. Досвід застосування препарату Бісостад у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця // *Український медичний часопис.* — 2009. — № 4(72), VII. — С. 37-44.
6. Радченко Г.Д. Критерії, детермінуючі фактори та резерви ефективного лікування хворих з артеріальною гіпертензією за даними проспективного та ретроспективного спостереження: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — К., 2008. — 43 с.
7. 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.
8. 2003 European Society of Hypertention — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // *J. Hypertension.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1011-1053.
9. 2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // *J. Hypertension* — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.
10. 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.
11. 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 // *BMJ.* — 2000. — Vol. 321. — P. 412-419.
12. Agrawal B., Wolf K., Berger A., Luft F.C. Effect of anti-hypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria // *J. Hum. Hypertens.* — 1996. — Vol. 10. — P. 551-555.
13. 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.
14. 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. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58. — P. 1152-1161.
15. 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.
16. Bangalore S., Messerli F.H., Kostis J.B., Pepine C.J. Cardiovascular protection using beta blockers: a critical review of the evidence // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — P. 563-572.
17. 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. 2191-201.
18. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results // *JAMA.* — 1982. — Vol. 247. — P. 1707-1714.
19. Bjorck S., Mulec H., Johnsen S.A., Norden G., Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy // *BMJ.* — 1992. — Vol. 304. — P. 339-342.
20. Bradley H., Wiysonge 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.
21. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? // *Lancet.* — 2004 Nov 6-12. — 364(9446). — 1684-9.
22. Charlotte H., Manisty & Alun D. Hughes. 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.
23. Deedwania P.C., Gottlieb S., Ghali J.K., Waagstein F., Wikstrand J.C., for the MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of beta-adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25. — P. 1300-1309.
24. 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.
25. Dumas 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.
26. Dupont A.G. Carvedilol and the kidney // *Clin. Investig.* — 1992. — Vol. 70, Suppl. 1. — P. 127-131.
27. Edelman J.M., Lyle P.A., ZhAng Z. Letter to the editor // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140. — P. 29.
28. Elliott W., Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: network meta-analysis // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369. — P. 201-207.
29. 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.
30. 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.
31. Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices ad reality // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 11, Suppl. A. — P. 21-25.
32. ESC Guildelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *Eur. Heart J. of Heart Failure.* — 2008. — Vol. 29. — P. 933-989.

33. 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 // *Hypertension*. — 2011. — Vol. 58. — P. 148-154.
34. 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 // *European Journal of Heart Failure Supplements*. — 2010. — Vol. 9. — P. S20.
35. 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.
36. Feringa H., van Waning V., Bax J. et al. Cardioprotective medications associated with improved survive in patients with peripheral arterial disease // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2006. — Vol. 47, № 6. — P. 1182-1187.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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 // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 489-497.
41. 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) // *Hypertension*. — 1997. — Vol. 29. — P. 8-14.
42. Guan Y.Y., 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.
43. Gundersen T., Kjekshus J.K. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients // *Diabetes Care*. — 1983. — Vol. 6. — P. 285-290.
44. 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.
45. 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.
46. Hauf-Zachariou U., Widmann L., Zilsdorf B., Hennig M., Lang P.D. 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.
47. 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 // *European Journal of Heart Failure*. — 2009. — Vol. 11. — P. 684-690.
48. Hjalmarsen A., Elmekdt D., Herlitz J., Holmberg S., Malek I., Nyberg G. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction, a double-blind randomised trial // *Lancet*. — 1981. — Vol. II. — P. 123-7.
49. <http://www.ehealthme.com/ds/carvedilol/erectile+dysfunction>
50. <http://www.reuters.com/article/2011/05/31/us-beta-blockers-idUSTRE74U6OD20110531>
51. [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)
52. 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 // *Am. Heart J.* — 2003. — Vol. 146. — P. 848-853.
53. ISIS-1 (First International Study on Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction // *Lancet*. — 1986. — Vol. 328. — P. 57-66.
54. 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.
55. Jaffe A., Chen Y., Kisch E.S. et al. Erectile dysfunction in hypertensive subjects: assessment of potential determinants // *Hypertension*. — 1996. — Vol. 28. — P. 859-862.
56. Kalaitzidis R., Bakris G. Should nephrologists use beta-blockers? A perspective // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — Vol. 24. — P. 701-702.
57. Kjekshus J., Glipin E., Cali G., Blackey., Henning H., Ross J. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* — 1990. — Vol. 11. — P. 43-50.
58. Klingbeil A., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // *The American Journal of Medicine*. — 2003. — Vol. 115. — P. 41-46.
59. 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.
60. Komajda M., Follath F., Swedberg K. et al. The Euro Heart 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.
61. 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 // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 95. — P. 29-35.
62. Krause T., Lovibond K., Caulfield M. et al. Management of hypertension: summary of NICE guidelines // *BMJ*. — 2011. — Vol. 343.
63. 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.
64. Kuller L.H., Ockene J.K., Townsend M., Browner W., Meilahn E., Wentworth D.N. The epidemiology of pulmonary function and COPD mortality in the multiple risk factor intervention trial // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1989. — Vol. 140. — P. 76-81.
65. 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 // *Cardiovascular Diabetology.* — 2010. — Vol. 9. — P. 21-30.
66. Law M., Morris J K., Wald N J. Use of blood pressure lowering drugs in the p context of expectations from prospective revention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the epidemiological studies // *BMJ.* — 2009. — Vol. 338. — P. 1665.
67. Leinck J.R. In introduction to cardiovascular physiology. — London: Butterworth, 1991. — 279 p.
68. Leonetti G., Egan C. Use of carvedilol in hypertension: an update // *Vascular Health and Risk Management.* — 2012. — Vol. 8. — P. 307-322.
69. Lever A., Brennan P. MRC trial of treatment in elderly hypertensives // *High Blood Press.* — 1992. — Vol. 1. — P. 132-137.
70. 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.
71. 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.
72. Mancina G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *Journal of Hypertension.* — 2009. — Vol. 27.
73. 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.
74. Marfella R., Siniscalchi M., Nappo F. et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18. — P. 308-331.
75. 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 // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54. — P. 716-723.
76. 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.
77. Menghini F. The role of beta-blocker therapy in the treatment of arterial hypertension. First International Symposium Hypertension 1996: One Medicine, Two Cultures.
78. Messerli F., Macdonald G., Brown M.J. et al. Are calcium antagonists safe? // *Lancet.* — 1995. — Vol. 346. — P. 767-769.
79. Messerli F., Bangalore S., Julius S. Risk/Benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first line therapy in hypertension // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 2706-2715.
80. Messerli F., Grossman E. Beta-blocker therapy and depression // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288. — P. 1845-1846.
81. 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.
82. Messerli F.H., Beevers D.G., Franklin S.S., Pickering T.G.  $\beta$ -Blockers in hypertension — the emperor has no clothes: an open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16. — P. 870-873.
83. Morelli E., Loon N., Meyer T., Peters W., Myers B.D. Effects of convertingenzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy // *Diabetes.* — 1990. — Vol. 39. — P. 76-82.
84. 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.
85. 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.
86. Neal B., MacMahon S., Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' collaboration // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P.1955.
87. 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.
88. 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) // *The Journal of Clinical Hypertension.* — 2011. — Vol. 13. — P. 917-924.
89. 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.
90. 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.
91. Ong H. Beta-blockers in hypertension and cardiovascular disease // *BMJ.* — 2007. — Vol. 334. — P. 946-949.
92. 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 // *Journal of Hypertension.* — 2011. — Vol. 29. — P. 1034-1042.
93. Opie L.H., Gersh B.J (eds). *Drugs for the Heart.* — 7<sup>th</sup> ed. — Philadelphia: Elsevier, 2008.
94. Paravastu S.C., Mendonca D.A., da Silva A. Beta blockers for peri-pheral arterial disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2009. — Vol. 38. — P. 66-70.

95. 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.
96. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J., 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.
97. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J., Thomson I., van de Ven L., Blankensteijn 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 // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 1789-1794.
98. 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 Pressure Monitoring.* — 2010 — Vol. 15. — P. 235-239.
99. 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.
100. Prisant L.M., Weir M.R., Frishman W.H. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54. — P. 1730-1734.
104. Rudberg S., Østerby R., Bangstad H.J., Dahlquist G., Persson B. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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. — 275. — 1507-13.
108. Sharma A.M., Pischon T., Hardt S. et al. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain. A systematic analysis // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37, № 2. — P. 250-254.
109. Sharman J.E., Stowasser M., Fassett R.G., Marwick T.H., Franklin S.S. Central blood pressure measurement may improve risk stratification // *J. Hum. Hypertens.* — 2008. — Vol. 22. — P. 838-844.
110. Shiri R., Koskimäki J., Häkkinen J. et al. Cardiovascular Drug Use and the Incidence of Erectile Dysfunction // *Int. J. Impot. Res.* — 2007. — 19(2). — 208-212.
111. Short P., Lipworth S., Elder D. et al. Effect of  $\beta$  blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study // *BMJ.* — 2011. — Vol. 342. — P. d2549.
112. 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.
113. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2005. — Vol. 2. — P. 8-11.
114. Staeson J.A., Wang J.G., Thigs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1055.
115. 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. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45. — P. 318-319.
116. 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 // *Am. Heart J.* — 2007. — Vol. 153. — P. 1080.
117. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 6. — P. 199-226.
118. Toblli J.E., Stella I., Inserra F., Ferder L., Zeller F., Mazza O.N. Morphological changes in cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 13. — P. 686-692.
119. Toblli J.E., Stella I., Mazza O.N. et al. Protection of cavernous tissue in male spontaneously hypertensive rats: beyond blood pressure control // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17. — P. 516-522.
120. 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.
121. Ushiyama M., Morita T., Kuramochi T., Yagi S., Katayama S. 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.

122. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Adverse Prognostic Significance of New Diabetes in Treated Hypertensive Subjects // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 43. — P. 963-969.
123. 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.
124. Viigma M., Doumas M., Vlachopoulos C. et al. Hypertension and sexual dysfunction: time to act // *J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 29. — P. 403-407.
125. Vilkmann 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.
126. 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.
127. Weidmann P., Boehlen M., de Courten M. Effects of different antihypertensive drugs on human proteinuria // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1993. — Vol. 8. — P. 582-584.
128. Wendt T. Acute hemodynamic effects of carvedilol in comparison with propranolol in patients with coronary heart disease // *J. Molecular Medicine*. — 1992. — Suppl. 2. — P. 93-97.
129. 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.
130. Williams B.  $\beta$ -blockers and the treatment of hypertension // *Journal of Hypertension*. — 2007. — Vol. 25. — P. 1351-1353.
131. 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. — Vol. 54. — P. 705-713.
132. 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 // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 1213-1225.
133. Wiysonge C.S., Bradley H.A., Volmink J. et al. Beta-blockers for hypertension (Review). — *John Wiley & Sons, Ltd*, 2012. — 77 p.
134. 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.
135. 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.
136. 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 // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 2422-2427.

Получено 04.12.12 □

Радченко Г.Д.  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології  
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України,  
м. Київ

Radchenko A.D.  
State Institution National Scientific Center «Institute  
of Cardiology named after N.D. Strazhesko» of National  
Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**БЕТА-БЛОКАТОРИ В ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ  
ГІПЕРТЕНЗІЇ: ЗА ТА ПРОТИ**

**BETA-BLOCKERS IN TREATMENT OF ARTERIAL  
HYPERTENSION: PRO ET CONTRA**

**Резюме.** Наведена стаття є оглядом даних літератури щодо ефективності та безпечності застосування бета-адреноблокаторів у лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ). Розглядаються питання впливу препаратів цієї групи на частоту виникнення кардіоваскулярних ускладнень, на центральний артеріальний тиск та жорсткість артерій, вуглеводний та ліпідний метаболізм, ураження органів-мішеней та якість життя пацієнтів з АГ. Зроблено висновки, що частота більшості побічних явищ бета-адреноблокаторів невисока в клінічних дослідженнях та дуже перебільшується практичними лікарями. У пацієнтів з АГ та наявністю показань лікування даними препаратами є більш корисним, ніж їх непризначення, у тому числі у хворих із цукровим діабетом, метаболічним синдромом, пацієнтів похилого віку, з обструктивними захворюваннями легень. При існуванні високого ризику виникнення побічних явищ переваги мають бета-адреноблокатори з вазодилатуючими властивостями.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, бета-адреноблокатори.

**Summary.** This article is the review of the literature data about effectiveness and safety of beta-blockers in treatment of arterial hypertension (AH). Questions of influence of this group of drugs on the incidence of cardiovascular events, the central blood pressure and arterial stiffness, on carbohydrate and lipid metabolism, target organ damage and the quality of life of patients with AH. It is concluded that the frequency of most side effects of beta-blockers is not high in clinical trials and is greatly exaggerated by practitioners. In patients with AH and presence of indications, treatment with these agents is more helpful than their non-prescription, including in patients with diabetes, metabolic syndrome, old patients, with obstructive lung diseases. Beta-blockers with vasodilating properties have advantages when there is a high risk of side effects.

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