

Документ о соглашении экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов

Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам

Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers

The task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology

Члены рабочей группы: José López-Sendón (Председатель, Испания), Karl Swedberg (Швеция), John McMurray (Великобритания), Juan Tamargo (Испания), Aldo P. Maggioni (Италия), Henry Dargie (Великобритания), Michal Tendera (Польша), Finn Waagstein (Швеция), Jan Kjekshus (Норвегия), Philippe Lechat (Франция), Christian Torp-Pedersen (Дания).

ESC Комитет CPG: Silvia G. Priori (Председатель, Италия), Maria Angeles Alonso Garsía (Испания), Jean-Jacques Blanc (Франция), Andrzej Budaj (Польша), Martin Cowie (Великобритания), Veronica Dean (Франция), Jaap Deckers (Нидерланды), Enrique Fernandez Burgos (Испания), John Lekakis (Греция), Bertil Lindahl (Швеция), Gianfranco Mazzotta (Италия), Keith McGregor (Франция), João Marais (Португалия), Ali Oto (Турция), Otto A. Smiseth (Норвегия).

Рецензенты: Maria Angeles Alonso Garsía (Рецензионный координатор CPG, Испания); Diego Ardissino (Италия), Cristina Avendano (Испания), Carina Blomström-Lundqvist (Швеция), Denis Clement (Бельгия), Helmut Drexler (Германия), Roberto Ferrari (Италия), Keith A. Fox (Великобритания), Desmond Julian (Великобритания), Peter Kearney (Ирландия), Wener Klein (Австрия), Lars Køber (Дания), Giuseppe Mancini (Италия), Markku Nieminen (Финляндия), Witold Ruzyllo (Польша), Maarten Simoons (Нидерланды), Kristian Thygesen (Дания), Gianni Tognoni (Италия), Isabella Tritto (Италия), Lars Wallentin (Швеция).

Оригинальный текст документа, подготовленный Рабочей группой Европейского общества кардиологов, опубликован в European Heart Journal 2004; 25(15): 1341-62.

Содержание:

1. Предисловие
2. Классы рекомендаций
3. Уровни доказательности
4. Введение
5. Фармакология
 - 5.1 Определение
 - 5.2 Классификация β -блокаторов
 - 5.3 Фармакокинетические свойства
 - 5.3.1. Липофильные препараты
 - 5.3.2. Гидрофильные препараты
 - 5.3.3. Препараты со сбалансированным клиренсом
 - 5.4 Механизм действия
 - 5.5 Побочные эффекты
 - 5.5.1. Сердечно-сосудистые
 - 5.5.2. Метаболические
 - 5.5.3. Легочные
 - 5.5.4. Центральное действие
 - 5.5.5. Сексуальная дисфункция
 - 5.6 Противопоказания
 - 5.7 Лекарственные взаимодействия
 - 5.8 Режим дозирования β -блокаторов
6. Клиническая эффективность и применение
 - 6.1 Острый инфаркт миокарда
 - 6.2. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда
 - 6.3. Острые коронарные синдромы без подъема сегмента ST
 - 6.4. Хроническая, стабильная ишемическая болезнь сердца
 - 6.5. Сердечная недостаточность
 - 6.5.1. Сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией левого желудочка
 - 6.5.2. Острая сердечная недостаточность
 - 6.6. Аритмии
 - 6.6.1. Синусовая тахикардия
 - 6.6.2. Наджелудочковые тахикардии
 - 6.6.3. Тахикардии при синдроме WPW
 - 6.6.4. Трепетание предсердий
 - 6.6.5. Мерцательная аритмия
 - 6.6.5.1. Профилактика
 - 6.6.5.2. Контроль частоты сердечных сокращений
 - 6.6.5.3. Восстановление синусового ритма
 - 6.6.6. Желудочковые аритмии
 - 6.7. Профилактика внезапной сердечной смерти
 - 6.7.1. Острый инфаркт миокарда
 - 6.7.1.1. После острого инфаркта миокарда
 - 6.7.2. Сердечная недостаточность

- 6.7.3. Дилатационная кардиомиопатия
 6.7.4. Гипертрофическая кардиомиопатия
 6.7.5. Пропалс митрального клапана
 6.7.6. Миокардиальные мостики
 6.7.7. Синдром удлиненного интервала QT
 6.7.8. Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия
 6.7.9. Внезапная сердечная смерть при отсутствии патологии сердца
 6.7.10. Другие ситуации

- 6.8. Артериальная гипертензия
 6.9. Диссекция аорты
 6.10. Гипертрофическая кардиомиопатия
 6.11. Профилактическое применение при экстракардиальных хирургических вмешательствах
 6.12. Вазовагальные синкопе
 6.13. β -блокаторы во время беременности
 7. Литература

Список сокращений и условных обозначений

А II	ангиотензин II	ОИМ	острый инфаркт миокарда
АВ	атриовентрикулярный узел	ПЖ	правый желудочек
АД	артериальная гипертензия	ПТ	пароксизмальная тахикардия
АК	антагонисты кальция	СА	синоатриальный узел
АП	ангиопластика	САД	систолическое артериальное давление
АР	адренорецепторы	СВ	сердечный выброс
АТр	агрегация тромбоцитов	СД	сахарный диабет
АТФаза	аденозинтрифосфатаза	СЖК	свободные жирные кислоты
БА	бронхиальная астма	СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ББ	β -адреноблокаторы	СН	сердечная недостаточность
В/в введение	внутривенное введение	ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ВСА	внутренняя симпатомиметрическая активность	СТ	синусовая тахикардия
ВСС	внезапная сердечная смерть	СУ QT	синдром удлиненного интервала QT
ГК	гипертонический криз	ТЗ	трийодтиронин общий
ГЛЖ	гипертрофия миокарда ЛЖ	Т4	тироксин общий
ГМК	гладкомышечные клетки	ТАП	тканевой активатор плазминогена
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт	ТЛТ	тромболитическая терапия
ЖТ	желудочковая тахикардия	ТФН	толерантность к физической нагрузке
ЗСН	застойная сердечная недостаточность	ФВ	фракция выброса
иАПФ	ингибитор ангиотензин-превращающего фермента	ФЖ	фибрилляция желудочков
ИБС	ишемическая болезнь сердца	ФК	функциональный класс
ИЗСД	инсулин-зависимый СД	ФН	физическая нагрузка
ИКД	имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор	ФП	фибрилляция предсердий
ИРНК	информационная рибонуклеиновая кислота	ФР	факторы риска
КБС	коронарная болезнь сердца	ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
КЖ	качество жизни	ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЛЖ	левый желудочек	ЦНС	центральная нервная система
МА	мерцательная аритмия	ЧСС	частота сердечных сокращений
МИ	мозговой инсульт	ЭКГ	электрокардиограмма
МТ	масса тела	ACC	American College of Cardiology (Американский колледж кардиологии)
НА	норадреналин	АНА	American Heart Association (Американская ассоциация сердца)
ОКС	острый коронарный синдром		

CPG	Committee for Practice Guidelines (Комитет по практическим рекомендациям)	NYHA	New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)
ЕНН	European Heart House (Европейский дом сердца)	US NRMI-2	US National Registry of Myocardial Infarction 2 (II Национальный регистр инфаркта миокарда США)
ESC	European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)	WPW-syndrome	Вольфа-Паркинсона-Уайта — синдром преждевременного возбуждения

Предисловие

Цель практических рекомендаций и документов о соглашениях экспертов — представить всю доступную информацию по конкретному вопросу для того, чтобы помочь врачам оценить пользу и риск конкретного диагностического или терапевтического мероприятия и принять клиническое решение в повседневной практике.

В последние годы ESC и другие организации и общества опубликовали большое количество рекомендаций и документов о соглашениях экспертов. Такое изобилие может поставить под сомнение саму идею и качество рекомендаций, которые можно гарантировать при условии, если все эти рекомендации и документы были созданы в условиях принятия решений, не вызывающих сомнений и замечаний. Это — одна из причин, по которой ESC и другие организации выпустили специальное руководство по созданию и публикации рекомендаций и документов о соглашениях.

Несмотря на наличие четко обозначенных стандартов соответствия рекомендаций и документов о соглашениях экспертов высокому качеству, сравнительно недавно выполненный анализ различных руководств и документов, опубликованных в рецензируемых журналах за период 1985–1998 гг, показал, что методические стандарты не соблюдались в подавляющем большинстве случаев. Важно чтобы руководства и рекомендации были представлены в форматах, легких для их интерпретации; четко должны быть обозначены программы по их внедрению.

CPG ESC возглавляет и координирует подготовку новых рекомендаций и документов о соглашениях экспертов, создаваемых различными рабочими, экспертными группами и согласительными комиссиями. Выбранные в эти комиссии эксперты должны в письменной форме представить заявления, в которых отражены все возможные, реальные или потенциальные конфликты интересов. Эти заявления хранятся в ЕНН, штаб-квартире ESC. CPG утверждает разработанные рекомендации и документы о соглашениях или отчеты.

Рабочая группа классифицировала и ранжировала полезность и эффективность рекомендуемых процедур и/или методов лечения, а также уровни доказательности, изложенные в разделах 2 и 3:

2. Классы рекомендаций

Класс I: доказательство и/или общее соглашение свидетельствуют, что данная процедура/лечение является полезной и эффективной.

Класс II: противоречащее доказательство и/или расхождение мнений о пользе эффективности процедуры/метода лечения.

Класс II a: соотношение доказательство/мнение свидетельствует о полезности/эффективности.

Класс II b: соотношение доказательство/мнение свидетельствует о меньшей степени установленной полезности/эффективности.

Класс III*: очевидно или по общему соглашению, лечение не полезно/неэффективно, а в некоторых случаях может быть опасным. (*При классе III применение не рекомендуется ESC).

3. Уровни доказательности

Уровень доказательности A: результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.

Уровень доказательности B: результаты единственного рандомизированного клинического исследования или нерандомизированных исследований.

Уровень доказательности C: соглашение экспертов и/или небольшие исследования.

4. Введение

ББ играют важную роль в лечении ССЗ. В течение многих лет широко используются антиишемические, антиаритмические и антигипертензивные эффекты ББ. Относительно недавно преимущества блокады АР были показаны при СН. Целью настоящего документа является обзор механизмов действия и клинических результатов применения ББ у пациентов с ССЗ.

Члены Рабочей группы по применению ББ при ССЗ были назначены CPG ESC. Проведен поиск и обзор оригинальных статей, опубликованных в рецензируемых и представленных в Medline журналах. Тщательно проанализированы рекомендации, выпущенные ESC, АНА/ACC относительно использования ББ; большинство ранних рекомендаций остались в силе, некоторые были обновлены, а небольшая часть — добавлена, исходя из новейших литературных данных.

В принципе, классификация рекомендаций облегчает их применение. Уровни рекомендаций определяются результатами клинических исследований, проведенных на искусственно отобранных группах больных, которые могут не отражать ситуацию в общей популяции; фактически пациенты, имеющие противопоказания, исключаются из клинических исследований. Наряду с этим один и тот же уровень доказательности может относиться к разным аспектам клинической эффективности: смертности, заболеваемости, симптоматическому улучшению или комбинированным конечным точкам; большей или меньшей эффективности в рамках статистической достоверности; эффект может достигаться немедленно или для его появления, иногда — потери, могут потребоваться годы лечения. Наконец, в каждом индивидуальном случае рекомендованное лечение представляет собой только один из вариантов, притом, что прочие альтернативы могут быть столь же или даже более приемлемыми. Соответствующая информация была включена в этот относительно краткий документ.

Документ, подготовленный рабочей группой, был разослан членам рецензионного комитета, назначенным ESC, и утвержден CPG ESC. Окончательная версия была отправлена в European Heart Journal для формальной рецензии.

Этот документ о соглашении экспертов отражает точку зрения ESC, он был создан после тщательного анализа доступных данных. Специалисты смогут полностью положиться на него при принятии клинического решения. Одновременно использование данного документа не может снять с медицинского работника личную ответственность при выработке адекватного решения в каждом индивидуальном случае с учетом мнения пациента, а, при необходимости, его опекунов.

5. Фармакология

5.1. Определение

Антагонисты β -АР (ББ) селективно связываются с β -АР, результатом чего является их конкурентный и обратимый антагонизм с результатами β -адренергической стимуляции различных органов (таблица 1). Фармакологические эффекты ББ можно предсказать, исходя из знания функции β -АР в различных органах и тканях, в зависимости от активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Например, ББ относительно слабо влияют на ЧСС и сократимость миокарда в покое, но замедляют ЧСС и снижают сократимость миокарда в условиях гиперсимпатикотонии при ФН или стрессе.

Таблица 1

Опосредованные эффекты β_1 - и β_2 -АР

Орган/Ткань	Рецептор	Эффект
Сердце		
•СА узел	β_1, β_2	Увеличение ЧСС
•АВ узел	β_1, β_2	Ускорение проведения
•Предсердия	β_1, β_2	Усиление сократимости
•Желудочки	β_1, β_2	Усиление сократимости, ускорение проведения и усиление автоматизма идиовентрикулярных водителей ритма
Артерии	β_2	Вазодилатация
Вены	β_2	Вазодилатация
Скелетные мышцы	β_2	Вазодилатация, усиление сократимости
Гликогенолиз, захват K^+		
Печень	β_2	Гликогенолиз и глюконеогенез
Поджелудочная железа (β клетки)	β_2	Секреция инсулина и глюкагона
Жировая ткань	β_1	Липолиз
Бронхи	β_2	Бронходилатация
Почки	β_1	Высвобождение ренина
Желчный пузырь и желчные протоки	β_2	Расслабление
Детрузор мочевого пузыря	β_2	Расслабление
Матка	β_2	Расслабление
Желудочно-кишечный тракт	β_2	Расслабление
Нервные окончания	β_2	Усиление высвобождения норадреналина
Паращитовидные железы	β_1, β_2	Секреция паратгормона
Щитовидная железа	β_2	Превращение T_4 в T_3

Таблица 2

Фармакологическая классификация наиболее часто используемых ББ

ББ	ВСА	Жирорастворимость	Периферическая вазодилатация	В/в	Среднесуточные дозировки при пероральном приеме
I. Неселективные ББ ($\beta_1 + \beta_2$)					
Картеолол	+	Низкая			2,5-20 мг 1-2 раза в сутки
Надолол	0	Низкая			40-320 мг 1 раз в сутки
Пенбутолол	+	Умеренная			20-80 мг 1-2 раза в сутки
Пиндолол	++	Высокая			10-40 мг 2 раза в сутки
Пропранолол	0	Высокая		+	40-180 мг 2 раза в сутки
Соталол	0	Низкая		+	
Тимолол	0	Высокая			5-40 мг 2 раза в сутки
II. Селективные ББ (β_1-)					
Ацебутолол	+	Умеренная			200-800 мг 1-2 раза в сутки
Атенолол	0	Низкая		+	25-100 мг 1 раз в сутки
Бетаксолол	0	Умеренная			5-20 мг 1 раз в сутки
Бисопролол	0	Умеренная			2,5-10 мг 1 раз в сутки
Целипролол	+	Умеренная	+		200-600 мг 1 раз в сутки
Эсмолол	0	Низкая		+	Только в/в
Метопролол	0	Высокая		+	50-100 мг 1-2 раза в сутки
Небиволол	0		+		
III. ББ (α_1- и β_1-)					
Буциндолол	+	Умеренная	+		25-100 мг 2 раза в сутки
Карведилол*	0	Умеренная	+		3,125-50 мг 2 раза в сутки
Лабеталол	+	Низкая	+		200-800 мг 2 раза в сутки

Примечание: включены только ББ с доказанной клинической эффективностью, упомянутые в существующих практических рекомендациях, * - некоторые исследования не подтвердили наличие у карведилола α_1 -блокирующей активности при долгосрочном лечении СН [229].

5.2. Классификация ББ

Все ББ можно разделить на неселективные, которые вызывают конкурентную блокаду как β_1 -, так и β_2 -АР, и β_1 -селективные, которые обладают значительно большей аффинностью к β_1 -, чем к β_2 -АР (таблица 2) [1-4]. Селективность, однако, является дозозависимой и значительно снижается или исчезает при назначении больших доз. Парадоксально, некоторые ББ, обладая слабой агонистической реакцией – ВСА, могут блокировать и стимулировать β -АР. Ряд ББ вызывают периферическую вазодилатацию, опосредованную α_1 -блокадой (карведилол, лабеталол), агонизмом с β_2 -АР (целипролол) или неадренергическими механизмами (буциндолол, небиволол). ББ можно разделить на липофильные и гидрофильные.

5.3. Фармакокинетические свойства

Между ББ существуют важные фармакокинетические различия (таблица 1) [1-4].

5.3.1. Липофильные препараты. Липофильные препараты (метопролол, пропранолол, тимолол) быстро и полностью абсорбируются из ЖКТ,

но интенсивно метаболизируются в кишечной стенке и в печени (эффект первого прохождения), в результате чего их биодоступность при пероральном приеме относительно невелика (10-30%). Эти препараты могут кумулировать у пациентов со сниженным печеночным кровотоком (у пожилых, при ХСН, циррозе печени). Липофильные препараты обладают коротким периодом полувыведения (1-5 часов) и легко проникают в ЦНС, в результате чего на фоне их приема относительно часто развиваются побочные эффекты центрального генеза.

5.3.2. Гидрофильные препараты. Гидрофильные препараты (атенолол, эсмолол) плохо всасываются из ЖКТ и выводятся в неизменном виде или в виде активных метаболитов почками. Они обладают более длительным периодом полувыведения (6-24 часа) и не взаимодействуют с метаболизируемыми в печени препаратами. Они почти не проникают через гемато-энцефалический барьер. Период полувыведения увеличивается при снижении СКФ у пожилых и при почечной недостаточности.

5.3.3. Препараты со сбалансированным клиренсом. Бисопролол мало подвержен эффекту первого прохождения, он проникает в ЦНС и выводится в

равной степени через печень и почки. Карведилол характеризуется низкой биодоступностью при пероральном приеме из-за выраженного эффекта первого прохождения; он связывается с белками плазмы и метаболизируется в печени [4]. Эсмолол — препарат ультракороткого действия; он вводится в/в и быстро гидролизуется эстеразами эритроцитов (время полужизни 9 мин) [5].

5.4. Механизм действия

Механизмы действия ББ разнообразны, не до конца изучены и, вероятно, значительно различаются у отдельных препаратов. Центральную роль играет профилактика кардиотоксического действия катехоламинов [6-8]. Также рассматриваются следующие механизмы:

- Антигипертензивное действие. Реализуется путем уменьшения СВ, ингибирования высвобождения ренина и синтеза А II, блокады пресинаптических α -АР, которые усиливают выделение НА из симпатических нервных окончаний и уменьшают центральные вазомоторные влияния [1-9].
- Антиишемическое действие. ББ уменьшают потребность миокарда в кислороде посредством снижения ЧСС, сократимости миокарда и САД [10]; удлинение диастолы вследствие уменьшения ЧСС может улучшать перфузию миокарда.
- Уменьшение высвобождения ренина, синтеза А II и альдостерона вследствие блокады β_1 -АР юктагломерулярного комплекса почек.
- Позитивное влияние на структуру и функцию ЛЖ, уменьшение его размеров и увеличение ФВ [6-8]. ББ могут улучшать функцию сердца путем:
 - снижения ЧСС с соответствующим удлинением времени диастолического наполнения и коронарной перфузии, осуществляемой в основном в диастолу;
 - снижения потребности миокарда в кислороде;
 - улучшения энергетики миокарда посредством подавления катехоламин-зависимого высвобождения СЖК из жировой ткани;
 - повышения чувствительности β -АР;
 - уменьшения окислительного стресса [1,11,12];
- за счет обусловленного прямыми электрофизиологическими эффектами антиаритмического действия — уменьшение ЧСС, подавление спонтанной активности эктопических водителей ритма, снижение проводимости, увеличение рефрактерного периода АВ узла, ББ уменьшают симпатические влияния и ишемию миокарда, улучшают функцию барорецепторов и предупреждают катехоламин-зависимую гипокалиемию [13];
- среди других механизмов можно упомянуть подавление β -адренергического апоптоза кардиомиоцитов [14], торможение АТр [1], снижение механического напряжения в атеросклеротической бляшке, предотвращение разрыва бляшки,

повышение чувствительности β -АР и изменения в экспрессии миокардиальных генов — повышение концентраций кальциевой АТФазы саркоплазматического ретикулума иРНК; иРНК тяжелых цепей α -миозина и уменьшение содержания иРНК тяжелых цепей β -миозина [15]. Наконец, некоторые ББ обладают антиокислительными свойствами и тормозят пролиферацию ГМК сосудистой стенки [4].

5.5. Побочные эффекты

В основном, ББ хорошо переносятся, однако не исключено развитие серьезных побочных эффектов, особенно при назначении больших доз [1,2].

5.5.1. Сердечно-сосудистые. ББ уменьшают ЧСС, активность эктопических водителей ритма и замедляют проводимость, а также удлиняют рефрактерный период АВ узла. За счет этого они могут стать причиной выраженной брадикардии и АВ блокады. Эти эффекты, как правило, развиваются у пациентов с нарушенной функцией СА узла и АВ проведения, редко встречаются при в/в введении у пациентов с ОИМ [16] и при пероральном приеме в связи с ХСН [17]. ББ снижают тканевой кровоток вследствие блокады сосудистых β_2 -АР и несбалансированной стимуляции α -АР сосудов. В результате они могут провоцировать похолодание конечностей и феномен Рейно, а также усугублять симптоматику при тяжелом периферическом атеросклерозе [4]. Тем не менее, у пациентов с наличием периферического и коронарного атеросклероза позитивные влияния ББ имеют важное клиническое значение [18,19]. Перечисленные побочные действия выражены меньше у препаратов с вазодилатирующим эффектом и у β_1 -селективных ББ. ББ могут повышать тонус коронарных артерий, отчасти за счет несбалансированной α -адренергической вазоконстрикции.

5.5.2. Метаболические. У пациентов с ИЗСД (1 типа) неселективные ББ могут маскировать некоторые предупреждающие симптомы гипогликемии (тремор, тахикардия); другие признаки гипогликемии, например потливость, сохраняются. Поэтому, у больных ИЗСД следует отдавать предпочтение селективным ББ. В любом случае, клиническая польза от лечения ББ перевешивает возможный риск, по меньшей мере, после ИМ [20,21]. В одном исследовании было показано уменьшение частоты новых случаев СД на фоне лечения пациентов с СН карведилолом [22].

5.5.3. Легочные. ББ могут вызвать жизнеугрожающий рост сопротивления в дыхательных путях, и они противопоказаны у больных БА или ХОБЛ с выраженным бронхоспастическим компонентом. У некоторых больных ХОБЛ потенциальная польза от назначения ББ может превысить риск ухудшения бронхиальной проводимости. Тем не менее, наличие в анамнезе БА следует считать противопоказанием для назначения любого ББ, в то время как при ХОБЛ

ББ не противопоказаны, за исключением случаев выраженного реактивного компонента [23].

5.5.4. Центральное действие. Центральные эффекты — слабость, головная боль, нарушения сна, бессонница и чрезмерно яркие сновидения, депрессия, реже встречаются при назначении гидрофильных ББ [24]. У некоторых пациентов слабость может быть обусловлена снижением кровотока в скелетных мышцах, у других она развивается за счет центрального действия препарата.

5.5.5. Сексуальная дисфункция. У некоторых пациентов ББ могут стать причиной или усугублять импотенцию и снижение либидо.

После резкой отмены ББ при длительном применении возможно развитие синдрома отмены, включающего АГ, аритмии, утяжеление стенокардии [25,26]. Этот синдром связан с повышением чувствительности β -АР при продолжительном лечении.

5.6. Противопоказания

Противопоказаниями к началу лечения ББ служат БА, клинически значимые гипотензия или брадикардия и тяжелая СН в фазе декомпенсации. Противопоказания могут быть относительными, если потенциальная польза от лечения перевешивает риск неблагоприятных эффектов. ХОБЛ без бронхоспазма и периферический атеросклероз не рассматриваются как абсолютные противопоказания, и у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений назначение ББ может принести суще-

ственную пользу [27,28]. Пациентам с СН и брадикардией из-за синдрома слабости СА узла или АВ блокады II-III степеней может быть полезна профилактическая имплантация искусственного водителя ритма с последующим безопасным назначением ББ, хотя такой подход и не проходил формальных испытаний. СД и перемежающаяся хромота не являются абсолютными противопоказаниями для назначения ББ [21,29-31].

5.7. Лекарственные взаимодействия

ББ могут вступать в фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия с другими препаратами [32]. Соли алюминия, холестирамин и колестипол снижают абсорбцию ББ. Этанол, фенитоин, рифампицин и фенобарбитал, а также курение способствуют индукции печеночных ферментов, уменьшают плазменные концентрации и периоды полувыведения липофильных ББ. Циметидин и гидралазин могут повышать биодоступность пропранолола и гидралазина за счет снижения печеночного кровотока. С осторожностью ББ должны назначаться больным, которые принимают верапамил, дилтиазем и многие другие противоаритмические средства, которые в состоянии подавлять функцию СА узла или АВ проводимость. Между ББ и другими антигипертензивными препаратами часто наблюдается аддитивное действие в отношении АД. Индометацин и другие нестероидные, противовоспалительные лекарства снижают антигипертензивный эффект ББ.

Таблица 3

Дозировки ББ при в/в введении

Препарат	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза
Атенолол	5 + 5 мг	50-100 мг/сутки перорально
Эсмолол	0,5 мг/кг в течение 1-5 минут	0,05-0,3 мг/кг/мин
Лабеталол	20 мг за 2 минуты	2-10 мг/мин
Метопролол	2,5-5 мг болюсно за 2 минуты, до 3 раз	25-100 мг каждые 12 часов перорально
Пропранолол	0,15 мг/кг	0,1-0,2 мг/кг/мин или 80-240 мг/сутки перорально

Таблица 4

Рекомендации по применению ББ при ОИМ

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
<i>В/в введение</i>			
Для купирования ангинозных болей	I	B	33, 34
Для лечения АГ и СТ	I	B	33
Первичная профилактика ВСС	I	B	35
Устойчивая ЖТ	I	C	33
Наджелудочковые тахикардии	I	C	33, 34
Для ограничения размера некроза	II a	A	33
Все пациенты без противопоказаний	II b	A	33
<i>Пероральный прием</i>			
Все пациенты без противопоказаний	I	A	33, 34

5.8. Режим дозирования ББ

Адекватный режим дозирования ББ зависит от клинического статуса больного и свойств выбранного препарата. В таблице 2 представлены среднесуточные дозировки для перорального приема при АГ и стенокардии. В таблице 3 представлены средние рекомендуемые дозы для в/в введения.

6. Клиническая эффективность и применение

Положительное влияние ББ и клинические показания для их применения четко обозначены для многих ССЗ; их назначение во многих клинических ситуациях давно стало общепринятым. В отсутствие противопоказаний и при соблюдении адекватного режима дозирования применение ББ безопасно. С целью профилактики синдрома отмены следует избегать резкой отмены ББ. В сомнительных случаях рекомендуется консультация специалиста.

Польза от лечения ББ хорошо доказана при нижеследующих заболеваниях.

6.1. ОИМ

Во время острой фазы ИМ пероральное назначение ББ показано всем пациентам при отсутствии противопоказаний (класс I, уровень доказательности A); в/в введение — при резистентном к опиатам болевом синдроме, рецидивировании ишемии, для лечения АГ, тахикардии и аритмий (таблица 4) [33–35].

ББ ограничивают размер ИМ, сокращают частоту жизнеугрожающих аритмий, купируют боли и снижают смертность, включая ВСС [36–43]. Два крупных исследования особенно показательны в плане использования ББ в первые часы ОИМ. В исследовании ISIS-1 (The First International Study of Infarct Survival) [40] пациенты со сроками ОИМ ≤ 12 часов, были рандомизированы на группу, получавшую атенолол (в/в с последующим пероральным приемом в течение 7 дней) и группу обычного лечения. Прием атенолола достоверно снижал смертность к 7 суткам (3,7% vs 4,6%, что эквивалентно 6 спасенным жизням на 1 тыс. леченных). Снижение смертности было в основном связано с уменьшением частоты разрывов миокарда и прослеживалось уже к концу 1 суток; тенденция сохранялась через 1 месяц и через год. В другом, крупном исследовании MIAMI

(Metoprolol in Myocardial Infarction) [42], в/в введение метопролола с последующим пероральным приемом не привело по сравнению с плацебо к достоверному снижению смертности на 15 сутки (4,3%–4,9%, нд). Мета-анализ 28 ранних исследований в/в введения ББ [43] выявил абсолютное снижение краткосрочной летальности с 4,3% до 3,7% (7 спасенных жизней на 1 тыс. леченных). Этот достоверный, относительно небольшой выигрыш был продемонстрирован на дореperфузионном этапе. Похожие результаты получены в недавнем мета-анализе 52 исследований, большая часть которых включала небольшое число пациентов [44].

Два рандомизированных исследования с в/в введением ББ были проведены после повсеместного распространения реперфузии при ОИМ [45,46], но общее число событий в них слишком мало, чтобы достичь статистической значимости. В исследовании TIMI-II (The second Thrombolysis in Myocardial Infarction trial) [45] пациенты после ТЛТ рандомизировались на группу раннего в/в введения с последующим пероральным назначением метопролола и группу его перорального приема после 6 суток. Частота повторных ИМ и рецидивов ишемии была меньше при раннем назначении ББ. В случае начала лечения в первые 2 часа от развития ОИМ, снизилась частота комбинированной конечной точки смерть/повторный ИМ. Согласно данным US NR MI-2 (2-го Национального Регистра по Инфаркту Миокарда США) [47] немедленное назначение ББ больным после введения ТАП уменьшает частоту внутричерепных кровоизлияний, хотя этот выигрыш и невелик (0,7% и 1,0%; 3 пациента на 1 тыс. леченных). Однако ретроспективный анализ результатов исследования GUSTO-1 (The first Global utilization of streptokinase and t-PA for occluded coronary arteries trial) и систематическое изучение имеющихся данных не позволяют рекомендовать рутинное раннее в/в назначение ББ [33,44,48], во всяком случае, при ТЛТ или первичной чрескожной АП. Исходя из результатов, полученных в сравнительно новых исследованиях PAMI (Primary Angioplasty in AMI), Stent-PAMI, Air-PAMI и CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications), назначение ББ до первичной чрескожной АП, по-видимому, может

Таблица 5

Рекомендации по применению ББ для вторичной профилактики после ОИМ

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
Все пациенты без противопоказаний, неопределенно долго	I	A	33, 34, 52–57
Для повышения выживаемости	I	A	33, 52–53
Для профилактики повторных ИМ	I	A	33, 52–53
Первичная профилактика ВСС	I	A	35
Профилактика/лечение поздних желудочковых аритмий	II a	B	33, 35

снизить смертность [49-51].

6.2. Вторичная профилактика после ИМ

Длительный (неопределенно долгий) пероральный прием ББ рекомендован всем пациентам, пережившим ОИМ и не имеющим в настоящее время противопоказаний (класс I, уровень доказательности A) (таблица 5) [33-35,52-58]. В реальной практике ББ недостаточно широко используются в этой ситуации [52-60].

Несколько крупных, продолжительных исследований, совокупно включавших > 35 тыс. постинфарктных больных, показали, что назначение ББ улучшает выживаемость на 20-25% за счет снижения частоты смертей от ССЗ, ВСС и повторных ИМ [43,44,49,61-66]. Положительные результаты были получены в работах, сравнивающих пропранолол, метопролол, тимолол, ацебутолол и карведилол с плацебо. Напротив, в исследованиях с альprenололом, атенололом, окспренололом и ксамотеролом никакой пользы продемонстрировать не удалось [44]. Мета-анализ 82 рандомизированных исследований, из них 31 — с длительным сроком наблюдения, убедительно свидетельствует в пользу длительного приема ББ с целью снижения заболеваемости и смертности после ОИМ даже при сопутствующем назначении аспирина, фибринолитиков или иАПФ [44]. Лечение ББ позволяет уменьшить ежегодную смертность у 100 постинфарктных больных на 1,2 смертей; иными словами, чтобы избежать одной смерти около 84 пациентов должны принимать ББ в течение года [44]. Аналогично, частота повторных ИМ в течение года снижается на 0,9 на 100 леченных больных, что эквивалентно необходимости лечить 107 пациентов в течение 1 года для того, чтобы избежать одного повторного, нефатального ИМ. При ретроспективном анализе исследования The Cooperative Cardiovascular Project с включением >200 тыс. больных ИМ, применение ББ ассоциировалось со снижением смертности, независимым от возраста, расовой принадлежности, наличия патологии легких, СД, величины АД, ФВ ЛЖ, ЧСС, функции почек и характера лечения на госпитальном этапе (включая реваскуляризацию миокарда) [21].

В исследовании ВНАТ (Beta-blocker Heart Attack Trial) [61] пациенты на 5-21 сутки от начала ОИМ были рандомизированы на группы пропранолола и плацебо, средний срок наблюдения составил 2 года, при этом смертность удалось снизить на 25%

(7% vs 9,5%) — 25 спасенных жизней на 1 тыс. леченных. В Норвежском исследовании [62] больные на 7-28 сутки от начала ОИМ были рандомизированы на прием тимолола или плацебо; за 25-месячный период наблюдения смертность снизилась с 9,8% до 7,2% (26 жизней на 1 тыс. леченных). Число случаев ВСС и повторных ИМ также достоверно снизилось. Интересно, что положительное влияние тимолола на выживаемость сохранялось и через 6 лет [63]. В исследовании Hjalmarson A, et al. 1981 [64] метопролол назначали сначала в/в, а затем перорально, это снизило смертность к 90 дню на 26%. В исследовании APSI (Acebutolol et Prévention Secondaire de l'Infarctus), опубликованном Boissel JP, et al. 1990 [65], ББ также достоверно снизили смертности на 48%. В исследовании CAPRICORN (Carvedilol Post Infarct Survival Control In Left Ventricular Dysfunction), в которое были включены больные на 2-21 сутки после ОИМ со сниженной ФВ и принимавшие иАПФ, общая смертность была ниже в группе карведилола, чем в группе плацебо (12% vs 15%) [66]. Достоверное снижение смертности на фоне лечения ББ при СН и результаты исследования CAPRICORN свидетельствуют в пользу назначения этих препаратов у пациентов с высоким риском — дисфункцией ЛЖ или клинически выраженной СН, после ОИМ, даже в случаях терапии по современным стандартам: реперфузионная терапия, иАПФ.

Хотя положительное влияние ББ продемонстрировано в широкой популяции постинфарктных больных [21,30,67], наибольших результатов долгосрочное лечение ББ позволяет достичь у пациентов с высоким риском — после крупноочаговых или передних ИМ, в то время как необходимость их назначения больным с низким риском и благоприятным долгосрочным прогнозом (молодые, пациенты с реваскуляризацией миокарда, не переносившие ранее ОИМ, без резидуальной ишемии и желудочковых нарушений ритма, с нормальной функцией ЛЖ), все еще обсуждается. Больным хронической, стабильной ИБС и атеросклерозом других локализаций (каротидным) может быть полезна комбинация статинов и ББ [68]. При СД назначение ББ представляется более эффективным, чем при его отсутствии, а риск осложнений незначителен [69]. Польза от применения ББ продемонстрирована и в других группах больных с высоким риском, включая пациентов с поздними желудочковыми аритмиями, постинфарктной ишемией, ИМ с Q-зубцом и без него, у пожилых [21,67]. И хотя раньше считали, что

Таблица 6

Рекомендации по применению ББ при ОКС без подъема сегмента ST

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
Непосредственная эффективность, лечение ишемии	I	B	70-72
Непосредственная эффективность, профилактика ОИМ	I	B	70, 71
Долгосрочная вторичная профилактика	I	B	70, 71

наличие относительных противопоказаний у некоторых пациентов может препятствовать лечению ББ, согласно новым данным, польза от их назначения — снижение смертности и частоты повторных ИМ может перевешивать возможный риск, даже у больных с ИЗСД, ХОБЛ, тяжелым атеросклерозом артерий нижних конечностей, длиной интервала PR до 0,24 сек и умеренной левожелудочковой СН [21]. Необходимо, однако, помнить, что такие пациенты требуют пристального наблюдения и вмешательства в случае развития побочных эффектов [34].

6.3. ОКС без подъема сегмента ST

Больным с ОКС без подъема сегмента ST ББ необходимо назначать как можно раньше с целью лечения ишемии и профилактики первичного или повторного ОИМ (класс I, уровень доказательности В) [65-67]. По истечении острого периода всем пациентам показан долгосрочный прием ББ с целью вторичной профилактики (класс I, уровень доказательности А) (таблица 6) [70,71].

Число рандомизированных исследований, посвященных использованию ББ при нестабильной стенокардии и ИМ без Q-зубца, невелико [73-75], а введение новой терминологии (ОКС без подъема сегмента ST) еще больше затрудняет анализ их возможных эффектов. Поэтому существующие рекомендации основаны на небольших исследованиях, посвященных нестабильной стенокардии, а также на экстраполяции данных, полученных у больных ИМ с подъемом сегмента ST и стабильных постинфарктных больных с ишемией. Действительно, плацебо-контролируемые исследования, посвященные лечению ББ нестабильной стенокардии, немногочисленны. По результатам мета-анализа назначение ББ привело к относительному снижению риска развития ОИМ на 13% [76]. Несмотря на то, что в этих относительно небольших работах не было показано никакого влияния ББ на выживаемость при нестабильной стенокардии, более крупные, рандомизированные исследования, посвященные применению ББ при остром или недавнем ИМ, продемонстрировали достоверное снижение смертности [43,44]. Ретроспективный анализ исследования The

Cooperative Cardiovascular Project [21] зафиксировал относительное снижение риска смерти у пациентов с неQ-образующим ИМ, леченных ББ. Объединенные данные по 2894 больным с ОКС, включенным в 5 рандомизированных, контролируемых исследований, посвященных абиксимабу при интервенционных вмешательствах, продемонстрировали сокращение смертности на фоне лечения ББ к 30 и 60 дням [77]. В настоящее время отсутствует информация о большей эффективности и предпочтительности какого-либо отдельного ББ при нестабильной стенокардии; целевым уровнем ЧСС при пероральном приеме следует считать 50-60 ударов в минуту. У пациентов с высоким риском следует отдавать предпочтение в/в введению препаратов (класс II, уровень доказательности В) [70,71]. ББ повышают тонус коронарных артерий и, следовательно, противопоказаны при вазоспастической стенокардии без гемодинамически значимого коронарного атеросклероза [78].

6.4. Хроническая, стабильная ИБС

Все больные хронической, стабильной ИБС должны длительно лечиться ББ с целью терапии ишемии, профилактики ИМ и улучшения выживаемости. Эта рекомендация относится к классу I, уровню доказательности А у постинфарктных больных и классу I, уровням доказательности А, В и С соответственно, в отношении ишемии, профилактики ИМ и улучшения выживаемости у пациентов, никогда не переносивших ОИМ (таблица 7) [33,34,52,53,57,72,79]. ББ необходимо рассматривать как препараты первого выбора у больных стабильной стенокардией и другими эквивалентами ишемии, АГ, постинфарктным кардиосклерозом и со снижением функции ЛЖ [53,57,58,79]. К сожалению, они назначаются не так широко, как следовало бы [80].

ББ высокоэффективны в лечении стенокардии напряжения, при этом они повышают ТФН [81-87], уменьшают число или полностью убирают эпизоды ишемии миокарда как болевые, так и бессимптомные [85, 88-91]. Между различными ББ не выявлено четких клинических различий. Между ББ и АК также не обнаружено клинически значимых отличий в

Таблица 7

Рекомендации по применению ББ при хронической, стабильной ИБС

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
При наличии инфаркта в анамнезе			
Для улучшения выживаемости	I	A	33-35, 52, 53
Для профилактики повторных ИМ	I	A	33, 72
Для предупреждения/лечения ишемии	I	A	33-35, 52, 53
Без предшествующего ИМ			
Для улучшения выживаемости	I	C	33-35, 52, 53
Для профилактики повторных ИМ	I	B	33, 79
Для предупреждения/лечения ишемии	I	A	33, 52, 53

отношении антиишемической эффективности [92-95]. Комбинации ББ с нитратами могут быть более эффективны, чем монотерапия одним из этих классов препаратов [96]. ББ можно также комбинировать с дигидропиридинами [97-101], однако их назначение вместе с верапамилом и дилтиаземом повышает риск развития брадикардии и АВ блокады.

По возможности перед проведением диагностических нагрузочных проб у больных с подозрением на наличие КБС ББ и др. антиишемические препараты следует временно отменить за 4 периода полувыведения (обычно ~ 48 часов) [102]. Для профилактики синдрома отмены ББ следует отменять постепенно [26,103].

Влияние ББ на прогноз у пациентов со стабильной стенокардией в больших исследованиях специально не изучалось, и большая часть имеющихся данных была получена до появления ТЛТ, когда реваскуляризация миокарда проводилась относительно редко. Тем не менее ~1/3 пациентов, включенных в исследования по использованию ББ у постинфарктных больных, имела в анамнезе стенокардию. По результатам исследования The β -blockers pooling project [67] — объединенные данные по всем ББ, у больных, леченных ББ, отмечали высокодостоверное снижение смертности, поэтому было принято считать, что ББ способны снижать смертность, особенно за счет ВСС, и заболеваемость ИМ даже среди больных, никогда не переносивших ОИМ [53,57,79].

Эффективность ББ при стабильной стенокардии без предшествующего ИМ или АГ изучалась в нескольких рандомизированных, контролируемых исследованиях. В исследовании TIBET (The Total Ischaemic Burden European Trial) [104] не было обнаружено никакого различия между атенололом и нифедипином, равно как и в исследовании APSIS (The Angina Prognosis Study in Stockholm) [105], где клинические результаты были сходными у пациентов, получавших метопролол и верапамил. В исследовании ASIST (The Atenolol Silent Ischaemia Study) [91] атенолол по сравнению с плацебо у пациентов с нетяжелой стенокардией уменьшал частоту ишемических эпизодов к 6 неделе, а после 1 года наблюдали улучшение в плане комбинированных сер-

дечно-сосудистых конечных точек. В исследовании TIBBS (Total Ischaemic Burden Bisoprolol Study) [106] бисопролол более эффективно, чем нифедипин, снижал частоту и продолжительность ишемических эпизодов у больных стабильной стенокардией. В исследовании IMAGE (The International Multicenter Angina Exercise Trial) [107] метопролол оказался более эффективным, чем нифедипин при стенокардии напряжения.

6.5. Сердечная недостаточность

Всем больным со стабильно протекающей мягкой, умеренной и тяжелой СН ишемического или неишемического генеза и со сниженной ФВ ЛЖ, чей функциональный статус соответствует II-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), при отсутствии противопоказаний следует назначать ББ (класс I, уровень доказательности A) [55,108]. Пациентам со сниженной систолической функцией ЛЖ в результате ОИМ, вне зависимости от наличия клинических симптомов СН, показан долгосрочный прием ББ дополнительно к иАПФ с целью улучшения выживаемости (класс I, уровень доказательности A) [55,108]. Наконец, ББ следует рекомендовать пациентам с СН и сохраненной систолической функцией ЛЖ (класс II а, уровень доказательности C) [108] (таблица 8). У больных с СН ББ используются недостаточно [109].

Клиническая эффективность ББ у пациентов с СН и сниженной систолической функцией ЛЖ была продемонстрирована в ряде небольших работ и нескольких крупных, проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях с участием в общей сложности >15 тыс. пациентов [110-125]. Плацебо-контролируемые исследования по изучению выживаемости на фоне терапии карведилолом [66,116,119,125], бисопрололом [121] и метопрололом [122,123] выявили долгосрочное снижение общей смертности, смертности от ССЗ, частоты ВСС и смерти от прогрессирования СН у пациентов с II-IV ФК по NYHA. В этих исследованиях лечение ББ по сравнению с плацебо также ассоциировалось с меньшей частотой госпитализаций (всех, в связи с ССЗ и СН), оптимизировало функциональный статус больных и замедляло прогрессирование СН. Они

Таблица 8

Рекомендации по применению ББ при ХСН

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
У всех стабильных пациентов с клинически выраженной СН и ФК II-IV, сниженной ФВ ЛЖ (с целью улучшения выживаемости)	I	A	55,108
Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ после ОИМ	I	A	55,108
Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ без ОИМ в анамнезе	I	B	55
ХСН с сохраненной систолической функцией (для снижения ЧСС)	II а	C	108
Острая компенсированная СН после ОИМ	II а	B	135
Стабильные больные после эпизода острой декомпенсации ХСН	I	A	135

Практические рекомендации по применению ББ при СН [133 с изменениями]

Кому показан прием ББ		
• Всем больным со стабильной, хронической СН • При отсутствии противопоказаний (гемодинамически значимая гипотензия или брадикардия, БА)		
Что следует обещать		
Лечение носит в основном профилактический характер и направлено на снижение смертности и частоты повторных госпитализаций, однако у некоторых пациентов возможно также симптоматическое улучшение.		
Когда начинать		
• Отсутствуют физикальные признаки задержки жидкости (на фоне диуретиков) • На фоне приема иАПФ, если они не противопоказаны • У стабильных больных, в условиях стационара или амбулаторно • Больные с IV ФК по NYHA/тяжелой ЗСН должны быть предварительно проконсультированы со специалистом • Пересмотрите прочие назначения. Следует избегать верапамила, дилтиазема, антиаритмических и нестероидных противовоспалительных препаратов.		
Какие ББ		
• Бисопролол, карведилол и метопролол		
Дозировка		
• Начинать с малых доз • Постепенно увеличивайте дозу. Нельзя удваивать дозу чаще, чем раз в 2 недели • Постарайтесь дойти до целевой дозы, или, с учетом переносимости, до максимально возможной		
	Стартовая доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Карведилол	3,125 мг 2 раза в сутки	25-50 мг 2 раза в сутки
Метопролол CR/XL	12,5-25 мг 1 раз в сутки	200 мг 1 раз в сутки
Мониторинг		
• Следите за возможным появлением признаков СН, задержки жидкости, гипотензии и брадикардии • Обучите пациентов ежедневному взвешиванию и увеличению дозы диуретиков при увеличении МТ		
Возможные проблемы и их решение		
• Снижать дозу или отменять ББ целесообразно только в том случае, если прочие меры по устранению симптомов/побочных эффектов не дали результата • После стабилизации пациента всегда следует попытаться возобновить прием ББ и/или увеличить его дозу • В сомнительных случаях посоветуйтесь со специалистом		
Субъективно ощущаемая гипотензия (слабость, головокружение и/или спутанность сознания)		
• Пересмотрите необходимость приема нитратов, АК и других вазодилататоров • При отсутствии признаков застоя попытайтесь уменьшить дозу диуретиков		
Усугубление исходной симптоматики (усиление одышки, слабости, отеков, увеличение МТ)		
• Увеличьте вдвое дозу диуретика и/или иАПФ • Временно снизьте дозу ББ, если увеличение дозы диуретика не дает результата • Вновь осмотрите пациента через 1-2 недели; при отсутствии улучшения посоветуйтесь со специалистом • При значительном ухудшении уменьшите дозу ББ вдвое • Отмените ББ (необходимость в этом возникает редко; посоветуйтесь со специалистом)		
Брадикардия		
• ЭКГ для исключения развития блокады • При развитии тяжелой брадикардии, или появлении АВ блокады, или синдрома слабости СА узла вскоре после начала терапии ББ следует иметь в виду профилактическую имплантацию искусственного водителя ритма • Пересмотрите необходимость приема прочих урежающих ЧСС препаратов, например, дигоксина, амиодарона, дилтиазема; снизьте их дозы или отмените их • Снижьте дозу ББ. Необходимость в полной отмене возникает редко.		
Тяжелая декомпенсация СН, отек легких, шок		
• Госпитализируйте пациента • Отмените ББ при потребности в инотропной поддержке или клинически значимой гипотензии/брадикардии • При наличии потребности в инотропной поддержке предпочтительным препаратом может быть левосимендан		

были эффективны у различных больных независимо от возраста, пола, исходных ФК, ФВ ЛЖ, этиологии СН (ишемическая или неишемическая), наличия или отсутствия СД. Исключение составили представители черной расы, т.к. в исследовании BEST (The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial) назначение ББ при СН больным этой этнической группы оказалось бесполезным [126]. В более мелких, контролируемых исследованиях на фоне терапии ББ улучшались функция ЛЖ [115–127], ТФН [114], а также клиническая картина и КЖ [17] но эти эффекты ББ обычно имели пограничную статистическую значимость и прослеживались не во всех работах [128].

В исследовании CIBIS-2 (The second Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) [121] больные с клинически выраженной СН III–IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, получавшие стандартное лечение — иАПФ и диуретики, были рандомизированы на группы бисопролола и плацебо; период наблюдения в среднем составил 1,3 года. Исследование было прекращено раньше намеченного срока из-за статистически достоверного снижения смертности на фоне бисопролола — 11,8% vs 17,3% (55 спасенных жизней на 1 тыс. леченных; для того, чтобы спасти 1 жизнь, необходимо лечить 18 человек в течение 1,3 года). В группе бисопролола по сравнению с плацебо также было достоверно меньше случаев ВСС (3,65% vs 6,3%). Эффективность лечения не зависела от тяжести СН и ее этиологии.

В исследовании MERIT-HF (The Metoprolol Randomised Intervention Trial) [122] пациенты с ХСН II–IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, состояние которых предварительно было стабилизировано на фоне оптимальной стандартной терапии, были рандомизированы на группы метопролола CR/XL и плацебо. Это исследование также прекратили раньше намеченного срока по рекомендации независимого комитета безопасности; средний срок наблюдения составил 1 год. Общая смертность на фоне метопролола была ниже, чем в группе плацебо — 7,2% vs 11,0% (38 спасенных жизней на 1 тыс. леченных; для того, чтобы спасти 1 жизнь, необходимо было лечить 28 человек в течение 1 года). Одновременно было отмечено снижение частоты ВСС на 41% и смертности от прогрессирования СН на 49%.

В исследовании COPERNICUS (The Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival Study) [124] больные с симптомами СН в покое или при минимальных ФН, клинически оптимальным водным балансом и ФВ ЛЖ $< 25\%$ после рандомизации получали карведилол или плацебо в течение в среднем 10,4 месяцев. Это исследование также закончилось досрочно в связи с достижением достоверного снижения смертности: кумулятивный риск смерти к 1 году составил 18,5% в группе плацебо и 11,4% в группе карведилола (71 спасенная жизнь на 1 тыс. леченных; для того, чтобы спасти 1 жизнь, необходимо лечить 18 человек в течение

10,4 месяцев). Как и в предыдущих исследованиях, зафиксировано снижение частоты госпитализаций и ВСС. При ретроспективном анализе результатов исследований CIBIS-2 и MERIT-HF, касающихся пациентов с ФВ ЛЖ $< 25\%$ и III–IV ФК по NYHA, были получены похожие результаты [121, 129].

В исследовании CAPRICORN [66] пациенты с ФВ $< 40\%$ вскоре после ОИМ рандомизировались на группы карведилола и плацебо. По истечении среднего периода наблюдения в 1,3 года отличия в пользу применения ББ отмечались только по показателю общей смертности (12% vs 15%), частота повторных госпитализаций в двух группах достоверно не различалась.

В исследовании BEST [130] пациенты с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ были рандомизированы в группы буциндолола и плацебо. Исследование было завершено досрочно из-за отсутствия достоверного влияния на общую смертность через 2 года наблюдения — 33% и 30% соответственно, в группах плацебо и буциндолола ($p=0,16$). Тем не менее, риск смерти от ССЗ, что служило вторичной конечной точкой, был меньше в группе буциндолола (ОР 0,86; 0,74–0,99), равно как и частота повторных госпитализаций из-за прогрессирования СН. При анализе результатов улучшение выживаемости отмечали у пациентов, не относящихся к черной расе.

В целом, при II–III ФК по NYHA, иными словами, при легкой или умеренной ХСН (по данным MERIT-HF) для предотвращения одной смерти необходимо лечить ББ 28 больных в течение 1 года, а для предотвращения 1 смерти или повторной госпитализации 16 больных; при умеренной или тяжелой ХСН III–IV ФК (по результатам COPERNICUS), эти показатели равны 18 и 13 соответственно.

Несмотря на то, что сокращение смертности и частоты госпитализаций при ХСН было показано на примере нескольких ББ, общность этого эффекта для всего класса препаратов не доказана. Например, отсутствовало влияние на выживаемость буциндолола (BEST) [130], хотя его прием ассоциировался со снижением смертности от ССЗ и частоты ИМ [131]. Прямое сравнение двух разных ББ — метопролола и карведилола, послужило целью исследования COMET (The Carvedilol Or Metoprolol European Trial) [132]. В нем пациенты с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ получали карведилол — доза титровалась до 25 мг 2 раза в сутки, или метопролол до 50 мг 2 раза в сутки. По истечении среднего периода наблюдения продолжительностью 58 месяцев общая смертность была ниже в группе карведилола — 34% vs 40% (ОР 0,83; ДИ 0,74–0,93), что эквивалентно необходимости лечить 59 человек, чтобы сохранить одну жизнь; такие результаты прослеживались во всех подгруппах больных. Различия в частоте повторных госпитализаций между двумя препаратами отсутствовали. Результаты этого исследования позволяют предположить, что карведилол превосходит метоп-

ролол по своей способности продлевать жизнь больным СН. Однако необходимо отметить, что в этой работе был использован другой препарат метопролола, чем в исследовании MERIT-HF (тартрат, а не пролонгированный сукцинат), а также была ниже его целевая доза (50 мг 2 раза в сутки, а не 100 мг 2 раза в сутки, что эквивалентно 130 мг/сут тартрата). В любом случае, исследование COMET продемонстрировало, что выбор ББ и его дозировки существенно влияют на прогноз у больных с СН. Поэтому, только бисопролол, метопролол, в применявшихся в MERIT-HF форме и дозировке, и карведилол могут быть рекомендованы для лечения больных СН.

Необходимы дальнейшие исследования для уточнения эффективности ББ у отдельных демографических групп, таких как пожилые (>75 лет), некоторые этнические и расовые общности, у больных с МА. В исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) изучается эффективность ББ (небиволол) у пожилых пациентов с СН; другое исследование, CIBIS-3, предлагает назначать бисопролол первым с последующим добавлением иАПФ.

Поскольку действие ББ может быть двухфазным, и долгосрочному улучшению может предшествовать эпизод ухудшения, лечение ББ следует назначать под тщательным контролем. Начинать надо с малых доз, постепенно повышая их до доказавших свою эффективность в больших клинических исследованиях. Титрование дозы зависит от индивидуальной реакции пациента. ББ могут вызвать избыточные гипотензию и брадикардию, временно угнетать сократимость миокарда и усугублять СН. Кроме того, ББ могут провоцировать начало или очередное обострение БА и способствовать периферической вазоконстрикции. В таблице 9 изложена рекомендованная методика лечения ББ, перечислены противопоказания. Детализированные практические рекомендации по применению ББ при СН содержатся в специальной литературе [133].

6.5.1. СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Информации, касающейся возможной эффективности ББ у пациентов с СН и сохраненной систолической функцией ЛЖ, в настоящее время недостаточно. Поэтому рекомендации по применению ББ у таких больных носят чисто эмпирический характер и основаны главным образом на теоретической пользе от уменьшения ЧСС и профилактики ишемии миокарда.

6.5.2. Острая СН. Рандомизированных, клинических исследований по изучению действия ББ при острой СН с целью купирования этого тяжелейшего состояния не проводилось. В Гетенбургском исследовании терапия метопрололом в/в, а затем перорально в течение 3 месяцев или плацебо начиналась вскоре после развития ОИМ. В группе метопролола реже появлялись симптомы СН, а у пациентов с признаками застоя в малом круге (хрипы в нижних

отделах легких и/или потребность во в/в введении фуросемида) на фоне метопролола уменьшались смертность и заболеваемость [134]. В исследовании COPERNICUS назначение ББ вскоре после острой декомпенсации ХСН приводило к долгосрочному снижению смертности [124]. В исследовании CAPRICORN прогноз у больных СН или снижением сократительной функции ЛЖ, рандомизированных вскоре после ОИМ, также улучшался на фоне лечения ББ [66]. Согласно рекомендациям ESC по острой СН [135], у пациентов с клиническими признаками острой декомпенсации ББ следует назначать с осторожностью, за исключением тех случаев, когда имеются только хрипы в нижних отделах легких. У таких пациентов при наличии продолжающейся ишемии и тахикардии возможно в/в применение метопролола (класс II b, уровень доказательности C). Больным ИМ, осложненным острой СН, после стабилизации состояния показано раннее начало терапии ББ (класс II a, уровень доказательности B). У пациентов с ХСН ББ необходимо использовать после стабилизации состояния, обычно через 4 дня после эпизода декомпенсации (класс I, уровень доказательности A). Начинать следует с небольшой дозы бисопролола, карведилола или метопролола и постепенно титровать ее до целевой, доказавшей свою эффективность в больших клинических исследованиях. Скорость титрования дозы зависит от индивидуальной реакции пациента. В случае госпитализации по поводу нарастания симптоматики СН отменять ББ обычно не следует, за исключением случаев, требующих инотропную поддержку. При появлении признаков возможной передозировки (брадикардия и гипотензия) следует уменьшить их дозу.

6.6. Аритмии

(таблица 10)

6.6.1. Синусовая тахикардия. Синусовая тахикардия не является первичным нарушением ритма, и лечение должно быть направлено на вызвавшую ее причину. У некоторых больных для урежения ЧСС возможно использование ББ [136,137] (класс I, уровень доказательности C), например, когда тахикардия субъективно плохо переносится больным. Они особенно показаны при наличии тревожности, после ИМ, при СН, гипертиреозе и при гипердинамическом типе кровообращения (симптакотония) [137,138]. У больных с феохромоцитомой ББ эффективно снижают тахикардию, но при монотерапии могут спровоцировать ГК вследствие несбалансированной стимуляции α -АР и опосредованной ими вазоконстрикции [139].

6.6.2. Наджелудочковые тахикардии. ББ эффективно подавляют предсердную экстрасистолию и очаговую предсердную тахикардию; при последней они могут как урежать ЧСС, так и способствовать восстановлению синусового ритма, а также

Таблица 10

Рекомендации по применению ББ при нарушениях ритма сердца

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
Суправентрикулярные нарушения ритма:			
Синусовая тахикардия	I	C	137
Предсердная очаговая (фокусная) тахикардия, с целью кардиоверсии	II a	C	137
Предсердная очаговая (фокусная) тахикардия, для профилактики рецидивов	I	B	137
АВ реципрокная тахикардия	I	C	137
Очаговая тахикардия из АВ соединения	II a	C	137
Непароксизмальная тахикардия из АВ соединения	II a	C	137
Клинически значимые нарушения ритма при синдроме WPW	II a	C	137
Трепетание предсердий			
Контроль ЧСС при плохой субъективной переносимости	II a	C	137
Контроль ЧСС при хорошей субъективной переносимости	I	C	137
Фибрилляция предсердий (ESC/AHA/ACC)			
Профилактика (после ОИМ, при СН, АГ, экстракардиальных хирургических вмешательствах, после кардиоверсии)	I	A	136
Контроль ЧСС при постоянной форме	I	B	136
Контроль ЧСС при пароксизме	I	A	136
С целью кардиоверсии	II a	B	136
Контроль ЧСС в комбинации с дигоксином	II a	A	136
Контроль ЧСС при декомпенсации СН	II b	C	136
Желудочковые нарушения ритма			
Лечение аритмий в остром периоде ОИМ	I	A	33
Лечение аритмий после завершения острого периода ИМ	I	A	33, 35, 52, 56, 57
Профилактика ВСС при СН и после ИМ	I	A	137

предупреждать его повторные срывы, которые во многих случаях являются результатом гиперсимпатикотонии [140], например, после хирургических вмешательств (класс I, уровень доказательности C) (таблица 10) [137]. Напротив, при многофокальной предсердной тахикардии, которая обычно возникает при тяжелой ХОБЛ, ББ неэффективны и, более того, противопоказаны. АВ узловая реципрокная тахикардия, которая является часто встречающейся наджелудочковой ПТ, хорошо реагирует на в/в введение пропранолола, метопролола, атенолола, соталола или тимолола; при этом возможно урежение ЧСС, восстановление синусового ритма или повышение эффективности вагусного проведения [137, 141-145] (класс I, уровень доказательности C). ББ эффективны для профилактики повторных нарушений ритма. Пероральный прием ББ особенно показан в случаях провокации аритмии эмоциональной нагрузкой или ФН. Эффективность при профилактике пароксизмальных наджелудочковых тахикардий [145] при долгосрочном приеме была доказана для пероральных форм пропранолола, атенолола, надолола и соталола (класс I, уровень доказатель-

ности C) [137]. ББ также рекомендуют для лечения других форм наджелудочковых тахикардий, включая очаговую тахикардию из АВ соединения и непароксизмальную тахикардию из АВ соединения [137] (таблица 10).

6.6.3. Тахикардии при синдроме WPW. ББ могут быть эффективно использованы для лечения наджелудочковых аритмий у некоторых пациентов с синдромом WPW, если при электрофизиологическом обследовании было продемонстрировано отсутствие быстрого антеградного проведения по дополнительному пути [137,145]. Однако назначение ББ может стать причиной серьезных осложнений. ББ, равно как сердечные гликозиды и АК, не только не замедляют проведение по дополнительному пучку, но могут даже его ускорять, что приводит к очень высокой частоте сокращений желудочков, и, как следствие, к тяжелой гипотензии и даже остановке сердца [136,147-149]. По этой причине назначение ББ при ассоциированных с синдромом WPW аритмиях противопоказано. Они также противопоказаны при синдроме слабости СА узла или синдроме «тахи/бради», т.к. могут спровоцировать остановку

функции СА узла и синкопальное состояние [145].

6.6.4. Трепетание предсердий. ББ неэффективны в плане восстановления синусового ритма при трепетании предсердий, но могут положительно влиять на частоту сокращений желудочков, для чего они показаны у стабильных больных (класс I, уровень доказательности C) [137].

6.6.5. МА. ББ могут быть эффективными для профилактики пароксизмов МА, контроля ЧСС, восстановления синусового ритма и его удержания после кардиоверсии (таблица 10) [136].

6.6.5.1. Профилактика. У пациентов, принимающих ББ, уменьшается возможность развития МА. Такой эффект был продемонстрирован в рандомизированных исследованиях у больных СН, при вторичной профилактике после ИМ, при АГ и после плановых экстракардиальных хирургических вмешательств [136].

6.6.5.2. Контроль ЧСС. В некоторых острых ситуациях, особенно сопровождающихся гиперсимпатикотонией (например, в послеоперационном периоде), с целью контроля ЧСС при МА возможно в/в введение пропранолола, атенолола, метопролола или эсмолола, однако при СН в/в метод введения не рекомендован. Польза назначения ББ доказана при МА на фоне тиреотоксикоза, ОИМ, хронической стабильной ИБС [150, 151] и при беременности [152]. Для контроля ЧСС в острых ситуациях рекомендовано в/в введение эсмолола [136, 153].

Долгосрочное применение ББ для контроля ЧСС при постоянной форме МА безопасно и способствует устранению избыточной симпатикотонии. В 7 из 12 плацебо-контролируемых исследований была продемонстрирована эффективность ББ для контроля ЧСС в покое. Препараты отличались друг от друга по силе действия, причем наиболее действенными оказались соталол, надолол и атенолол [150]. Атенлол лучше контролирует ЧСС при ФН, чем дигоксин в виде монотерапии [154]. Для достижения адекватного контроля ЧСС нередко необходима комбинация из нескольких препаратов, но при этом необходима осторожность по причине риска избыточной брадикардии. В целом, комбинация дигоксина и ББ представляется более успешной, чем монотерапия каким-либо из этих классов препаратов, или чем комбинация дигоксина с АК [155-158].

6.6.5.3. Восстановление синусового ритма. Рандомизированных исследований, посвященных изучению ББ для восстановления синусового ритма при МА или его последующего удержания, недостаточно. В одном рандомизированном, открытом, перекрестном исследовании атенолол столь же эффективно, как и соталол, и более действенно по сравнению с плацебо устранял эпизоды МА, уменьшал их продолжительность и улучшал субъективную переносимость [150]. При МА, развившейся после экстракардиальных хирургических вмешательств,

Таблица 11

Рекомендации по применению ББ для профилактики ВСС

Заболевание/условия	Показание	Класс	Уровень	Источник
ОИМ	Первичная профилактика	I	A	33
После ИМ	Первичная профилактика, при наличии СН или дисфункции ЛЖ	I	A	35, 163
После ИМ	Первичная профилактика, во время и после ОИМ	I	A	35, 163
После ИМ	Реанимированные после ЖТ/ФЖ, спонтанная устойчивая ЖТ	II a	C	33, 35, 163
СН	Первичная или вторичная профилактика	I	A	35
Дилатационная кардиомиопатия	Первичная или вторичная профилактика	I	B	35, 163
Миокардиальные мостики	Первичная профилактика	II a	C	35
Синдром удлиненного QT	Первичная профилактика при наличии симптоматики	I	B	35
Синдром удлиненного QT	Вторичная профилактика - ББ + ИКД	I	C	35
Синдром удлиненного QT	Первичная профилактика при отсутствии симптоматики	II a	C	35
Катехоламинергическая ЖТ	Первичная или вторичная профилактика	II a	C	35
Аритмогенная дисплазия ПЖ	Первичная профилактика	II b	C	35
Пациенты с ИКД	Вторичная профилактика	II a	C	35, 163

в/в введение эсмолола способствует более быстрому восстановлению синусового ритма, чем в/в введение дилтиазема [151]. Однако с целью медикаментозной кардиоверсии при МА предпочтительнее использовать другие антиаритмические препараты [136]. ББ снижают частоту рецидивов МА после восстановления синусового ритма [151], причем биспролол оказался столь же эффективен для этой цели, как соталол [150] и карведилол [160].

6.6.6. Желудочковые аритмии. ББ успешно подавляют желудочковые аритмии, связанные с гиперсимпатикотонией, в частности, индуцированные стрессом, аритмии при ОИМ, в послеоперационном периоде и при СН; в т.ч. они эффективны для профилактики ВСС (класс I, уровень доказательности A) [33,35,52,56,57] (таблица 10). Доказано преимущество большинства ББ для урежения экстрасистолии. Способность ББ подавлять устойчивую ЖТ была доказана для пропранолола, соталолла, метопролола и перорального атенолола, однако опыт их применения в данной ситуации и число контролируемых исследований очень ограничены. Имеются казуистические сообщения об успешном лечении ББ ФЖ [161]. Напротив, доказана высокая эффективность ББ для профилактики жизнеугрожающих аритмий в таких различных ситуациях, как острая и хроническая ишемия миокарда, СН и кардиомиопатии.

6.7. Профилактика ВСС

Представлены четкие доказательства того, что на фоне лечения ББ происходит улучшение прогноза, отчасти за счет снижения частоты ВСС. Следовательно, назначение ББ с целью первичной и вторичной профилактики ВСС показано в различных клинических ситуациях, что нашло отражение в соответствующих рекомендациях [33,35,162,163] (таблица 11). Однако следует подчеркнуть, что для вторичной профилактики ВСС, особенно в случаях выраженного снижения систолической функции ЛЖ, лечение ББ не должно заменять диагностику и адекватную терапию ишемии миокарда и ИКД [35,163].

6.7.1. ОИМ. Назначение ББ при ОИМ обсуждалось выше. С целью профилактики ФЖ при наличии желудочковых нарушений ритма показано в/в введение ББ (класс I, уровень доказательности A) [33] (таблица 11). При острой окклюзии коронарных артерий ВСС вследствие ФЖ наступает очень часто [164–167]. ББ повышают порог ФЖ при острой ишемии, что нашло отражение в снижении частоты ФЖ на фоне лечения метопрололом, атенололом и пропранололом в тех плацебо-контролируемых исследованиях, где препараты использовались в очень ранние сроки от начала заболевания [39,168–169]. В одном рандомизированном исследовании с участием 735 больных с продолжительностью ангинозных болей не более 4 часов, пропранолол вводили в/в с последующим переходом на пероральный прием. ФЖ развилась у 2 пациентов в группе ББ и у

14 в контрольной ($p < 0,06$) [39]. Аналогичным образом введенный в/в метопролол достоверно уменьшал количество эпизодов ЖТ у больных ОИМ [39]. Тем не менее, в других больших исследованиях, в т.ч. в ISIS-2 и MIAMI [40,41], не было отмечено достоверного снижения частоты возникновения ФЖ. Сейчас, на этапе использования ТЛТ, число контролируемых исследований, изучающих влияние раннего назначения ББ на частоту ФЖ, недостаточно, так что в случаях достигнутой реперфузии целесообразность раннего в/в назначения ББ с целью профилактики ФЖ сомнительна [33].

6.7.1.1. После ОИМ эффективность ББ складывается из снижения общей смертности и частоты ВСС, так что их применение с целью первичной профилактики ВСС рекомендуется всем пациентам (класс I, уровень доказательности A) [33,35,163] (таблица 11). Недавний анализ результатов 31 исследования с ББ [170] показал, что в 13 из них было отмечено снижение частоты ВСС с 51% до 43% по сравнению с контрольной группой. По данным исследования CAPRICORN у постинфарктных больных со сниженной функцией ЛЖ в группе карведилола отмечалась тенденция к уменьшению эпизодов ВСС [66].

6.7.2. СН. У больных с ЗСН в анамнезе [67] или снижением систолической функции ЛЖ [171] при назначении ББ отмечается наибольший выигрыш (%) в плане снижения смертности, включая ВСС, поэтому прием ББ для профилактики ВСС показан всем таким пациентам (класс I, уровень доказательности A) [35] (таблица 11). Значительный вклад в улучшение выживаемости на фоне терапии этими препаратами связан с достоверным сокращением частоты ВСС на 40–55% [115,122,172]. Такие широко распространенные в настоящее время методы лечения и технологии, как применение тромболитиков, иАПФ, блокаторов рецепторов альдостерона, аспирина и реваскуляризации миокарда, по-видимому, не влияют на независимую клиническую эффективность ББ, что подтверждается снижением риска ВСС на 30–50% на фоне их приема [21].

6.7.3. Дилатационная кардиомиопатия. Специальных исследований по применению ББ с целью профилактики ВСС при дилатационной кардиомиопатии не проводилось, однако снижение смертности было одинаковым в группах больных с СН ишемической и неишемической этиологии [115]. Соответственно, ББ рекомендованы к назначению с целью профилактики ВСС у этих больных (класс I, уровень доказательности B) [35,163] (таблица 11).

6.7.4. Гипертрофическая кардиомиопатия. ВСС вследствие желудочковых тахикардий является частым осложнением гипертрофической кардиомиопатии, особенно во время ФН и при наличии обструкции выносящего тракта ЛЖ [163]. Несмотря на то, что ББ могут стать причинной симптоматического улучшения, имеющиеся в настоящий момент

Таблица 12

Рекомендации по применению ББ для лечения АГ

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
Для контроля АД	I	A	52, 56, 57
После ИМ, при ишемии, тахикардиях, СН	I	A	52, 57, 188

данные, не позволяют рекомендовать рутинное назначение ББ с целью профилактики ВСС у этой категории больных [21,35,173-176].

6.7.5. ПМК. ПМК, как правило, отличается доброкачественным течением; высказывались предположения о возможной связи ПМК с ВСС, но никому не удалось убедительно ее доказать [35]. Никаких проспективных исследований с ББ и другими антиаритмическими средствами для лечения этих состояний не проводилось; соответственно, отсутствует информация, которая могла бы помочь обосновать какие-либо профилактические мероприятия для устранения риска ВСС. Тем не менее, ББ обычно рассматривают как препараты первого выбора при наличии симптоматики. Однако рутинное или выборочное назначение ББ с целью профилактики ВСС у больных с ПМК не рекомендуется [35].

6.7.6. Миокардиальные мостики. Наличие миокардиальных мостиков обычно рассценивается как доброкачественное состояние, однако у таких пациентов возможно развитие ишемии, в отдельных случаях желудочковых нарушений ритма и ВСС. ББ, как правило, приносят клиническое улучшение. Эта информация основана на результатах небольшого числа некротических обсервационных исследований (класс II a, уровень доказательности C) [35].

6.7.7. СУ QT. Не связанный с ишемией или приемом медикаментов СУ QT ассоциируется с жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма, которые в некоторых случаях провоцируются ФН или стрессом [179,180]. ББ обычно показаны в такой ситуации, однако данных, полученных в проспективных, плацебо-контролируемых исследованиях, пока недостаточно. В наиболее крупное из имеющихся ретроспективных исследований были включены 233 пациента с СУ QT, перенесшие синкопальное состояние или остановку сердца. При этом смертность через 15 лет после первого синкопе составляла 9% в случае антиадренергического лечения – ББ и/или левосторонней симпатической денервации сердца, и приближалась к 60% при отсутствии лечения или применении других методов [181]. Эти результаты свидетельствуют в пользу назначения ББ, хотя последние обеспечивают только частичную защиту от нарушений ритма.

Для пациентов с остановкой сердца в анамнезе риск ВСС остается неприемлемо высоким. При наличии клинической симптоматики лечение ББ относится к I классу при уровне доказательности B, а при ее отсутствии – к IIa классу при уровне доказательности C [35] (таблица 11).

6.7.8. Катехоламинергическая полиморфная ЖТ. Этот вид патологии реализуется развитием в условиях гиперсимпатикотонии полиморфной ЖТ при отсутствии структурной патологии сердца и случаев синкопальных состояний у родственников. ВСС случается ~ у одной трети больных [182,183]. Нарушения ритма воспроизводятся при пробе с ФН или при инфузии изопроterenолола [183]. В настоящее время назначение ББ является единственным эффективным методом лечения [183]. Согласно ретроспективному анализу немногих опубликованных случаев, ВСС возникает у 10,5% лечащихся ББ пациентов, и у 48% не получающих их [183]. Эти результаты не могут рассматриваться окончательными из-за отсутствия контролируемых исследований, однако ББ рекомендованы для первичной и вторичной профилактики ВСС у этой категории больных (класс IIa, уровень доказательности C) [35].

6.7.9. ВСС при отсутствии патологии сердца. Идиопатическая ФЖ является причиной ВСС приблизительно в 8% случаев [184]. Согласно европейскому регистру UCARE, профилактика рецидивов с помощью антиаритмических препаратов и ББ неэффективна.

Синдром Бругада [186] является аритмогенной патологией, ассоциированной с высоким риском ВСС, обусловленной полиморфными желудочковыми тахикардиями, как правило, развивающимися у лиц без структурной патологии сердца в покое или во время сна. В течение 3 лет наблюдения остановка сердца происходит в 30% случаев. Для заболевания характерны преходящая блокада правой ножки пучка Гиса и подъем сегмента ST в отведениях V1-V3 на ЭКГ. Эффективность ББ при этом виде патологии не изучалась. Следовательно, в настоящее время назначение ББ в этой ситуации не рекомендуется [35].

6.7.10. Прочие ситуации. ББ показаны больным с имплантированными искусственными водите-

Таблица 13

Рекомендации по применению ББ при диссекции аорты

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
Для снижения АД	I	C	202

лями ритма и ИКД с целью вторичной профилактики ВСС (соответственно класс IIa и IIb, уровень доказательности C) [35].

6.8. АГ

ББ показаны для лечения АГ (класс I, уровень доказательности A) [46,52,53] (таблица 12). Для лечения ГК можно применять ББ в/в. В современных рекомендациях подчеркивается настоятельная необходимость различных степеней снижения АД в зависимости от общего уровня риска: чем выше риск, тем ниже идеальная величина АД [52,56–58,–187–189]. У большинства пациентов для адекватного контроля АД необходима комбинация из двух и более антигипертензивных препаратов. Притом, что первичной целью лечения больных АГ является контроль АД, однако медикаментозное лечение призвано также снижать заболеваемость и смертность, поэтому выбирать антигипертензивный препарат следует с учетом клинических особенностей профиля риска пациента [58]. Таким образом, ББ можно считать препаратами первого выбора (в виде монотерапии или в комбинациях) у больных, перенесших ИМ, при ИБС, сердечных аритмиях, СН или бессимптомной дисфункции ЛЖ, СД, высоком риске развития КБС, поскольку для этих категорий больных доказана высокая эффективность ББ (класс I, уровень доказательности A) [52,56,57,188].

В более ранних исследованиях лечение АГ ББ ассоциировалось с улучшением долгосрочного прогноза, включая снижение смертности [190–192], частоты МИ [193–195] и развития СН [193]. В исследовании STOP-Hypertension (The Swedish Trial in Old Patients with hypertension) [190] общая смертность и частота ВСС были ниже в группе ББ (метопролол, пиндолол и атенолол), чем в группе плацебо. В исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensive study) [192], ставившем целью сравнение метопролола и тиазидного диуретика в терапии АГ, в обеих группах была достигнута сходная степень снижения АД, но смертность была ниже на фоне лечения метопрололом. Это преимущество ББ по сравнению с диуретиками не нашло подтверждения в последующих работах. В исследовании MRC (The Medical Research Council trial) [191] атенолол не снижал частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ без ИМ, стенокардии и СН в анамнезе по сравнению с плацебо и диуретиками. В исследовании HAPPHY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension trial) [194] влияние ББ (метопролола, атенолола и пропранолола) на прогноз было сопоставимо с таковым диуретиков. По данным мета-анализа [193] ББ более эффективны в отношении профилактики развития МИ и СН чем плацебо, но не диуретики.

В сравнительно недавних исследованиях ББ столь же эффективно снижали АД и риск развития ССЗ как АК [196] и иАПФ [196–199]. В мета-анализе

с включением результатов исследований UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) (атенолол vs каптоприл), STOP-Hypertension-2 (диуретики или ББ vs иАПФ vs дигидропиридиновые АК), CAPPP (Captopril Prevention Project) (диуретики или ББ vs каптоприл) и NORDIL (Nordic Diltiazem study) (тиазидовые диуретики или ББ vs дилтиазем), иАПФ давали ту же степень снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, что диуретики и ББ, а при применении АК отмечали дополнительное снижение риска МИ на 13%, в то время как риск развития ИМ, напротив, повышался на 19% по сравнению с ББ и диуретиками [200].

В исследовании LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) сравнивали эффективность антагониста рецепторов А II (лозартана) с атенололом у больных АГ + ГЛЖ, но без ИМ и МИ в последние полгода, не требующей лечения ББ стенокардии и без СН или снижения ФВ ЛЖ $\leq 40\%$. Средний период наблюдения составил 8,4 лет; при применении лозартана по сравнению с атенололом реже развивались МИ – 5% и 6,7% соответственно, однако смертность и частота развития ИМ достоверно не различались [201].

6.9. Диссекция аорты

ББ показаны для снижения АД у больных с предположительным или подтвержденным диагнозом диссекции аорты (класс I, уровень доказательности C) (таблица 13) [202].

ББ снижают АД, в т.ч. пульсовое (разницу между САД и ДАД), которое отражает напряжение стенки аорты. Для этой цели ББ следует рассматривать как препараты выбора, хотя их эффективность при диссекции аорты не была доказана в рандомизированных, клинических исследованиях. Предпочтение следует отдавать в/в введению ББ (пропранолол, метопролол, атенолол, лабеталол и эсмолол), которые позволяют быстро снизить АД; применять их необходимо под тщательным контролем АД, ЧСС и периферической перфузии. Рекомендуемые дозы отражены в таблице 3, однако их следует индивидуально титровать с учетом реакции пациента [193, 194,203]. Несмотря на то, что назначение только одних ББ достаточно у большинства пациентов, при тяжелой АГ может потребоваться их комбинация с в/в введением нитропруссид натрия.

6.10. Гипертрофическая кардиомиопатия

Гипертрофическая кардиомиопатия является неоднородной патологией с широким спектром возможных клинических проявлений и уровнями риска. Несмотря на то, что ББ, включая пропранолол, атенолол, метопролол, соталол и надолол, успешно использовались при гипертрофической кардиомиопатии для клинического улучшения, повышения ТФН, контроля ЧСС, лечения аритмий, СН и профилактики ВСС у пациентов с обструк-

Рекомендации по применению ББ при экстракардиальных хирургических вмешательствах

Условия/показания	Класс	Уровень	Источник
С целью профилактики ишемических осложнений и нарушений ритма при их высоком риске (ишемия, аритмии, АГ, положительная проба с ФН в анамнезе)	I	A	54
Назначение перед операцией для предупреждения ишемии, АГ и аритмий	I	A	54
Лечение имеющихся перед операцией ишемии, АГ и аритмий	II a	B	54

цией выносящего тракта ЛЖ и без нее, до сих пор их применение не стандартизировано [176]. Кроме того, не доказана возможность предупреждения или замедления прогрессирования СН и улучшения прогноза при профилактическом назначении ББ у бессимптомных больных.

6.11. Профилактическое применение при экстракардиальных хирургических вмешательствах

При плановых хирургических вмешательствах, особенно операциях на сосудах, назначение ББ показано для профилактики ишемических осложнений и нарушений ритма у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, признаками ишемии миокарда, аритмиями и АГ в настоящее время или в анамнезе, у принимавших ББ ранее, а также при положительном результате проб с ФН (класс Ia, уровень доказательности A). Кроме того, ББ показаны больным в периоперационном периоде для лечения АГ, ишемии миокарда и аритмий, диагностированных до операции, но ранее не леченных (класс IIa, уровень доказательности B) (таблица 14) [54]. В настоящее время лечение ББ больных с высоким риском в периоперационном периоде используется недостаточно широко [205].

В ряде исследований продемонстрировано, что назначение ББ до операции помогает лучше контролировать АД [206,207] и снижает частоту возникновения ишемических эпизодов [204,206-212] и аритмий [213,214] в периоперационном периоде. Существует мнение, что прогноз у больных с высоким риском развития КБС при назначении ББ во время госпитализации в связи с экстракардиальным хирургическим вмешательством улучшается; снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений прослеживается вплоть до 2 лет после операции [215,216]. В одном небольшом исследовании с участием 112 больных, имеющих множественные ФР и положительный добутаминотест, перед оперативным вмешательством на сосудах назначали бисопролол или плацебо [216]. Смертность от ССЗ (3,4% vs 17%), а также частота нефатальных ИМ (0% vs 17%) были ниже в группе бисопролола. Voersma E, et al. 2001 [216] подвергли повторному анализу когорту, состоящую из 1351 последовательных больных, включенных в это исследование. У лечившихся ББ пациентов риск

осложнений со стороны сердца был ниже, чем у тех, кто не получал ББ. В другой работе [215,218] назначение атенолола перед любым хирургическим вмешательством снизило по сравнению с плацебо частоту эпизодов ишемии миокарда при мониторингировании ЭКГ и улучшало прогноз в течение 6-месячного периода наблюдения. Несмотря на то, что доказательная база всех этих исследований недостаточна для окончательных выводов, их результаты позволяют предположить улучшение прогноза на фоне терапии ББ, особенно в группах высокого риска.

6.12. Вазовагальные синкопе

Существует мнение, что при вазовагальных синкопе ББ снижают степень активации механорецепторов, что приводит к резкому падению венозного возврата, и блокируют эффекты циркулирующего в избыточном количестве адреналина, однако в пяти контролируемых, клинических исследованиях с длительным периодом наблюдения [219-223] эти действия ББ доказать не удалось. Более того, в нескольких краткосрочных, контролируемых, клинических исследованиях были получены обратные результаты [224,225]. Рациональное обоснование назначения ББ при других формах нейрогенных синкопе отсутствует, а при различных дисавтономных синдромах они могут вызвать ухудшение. ББ могут усугублять брадикардию при синдроме каротидного синуса и всех прочих кардиоингибиторных формах нейрогенных синкопе. Таким образом, в настоящее время аргументы, позволяющие рекомендовать назначение ББ при вазовагальных синкопе, отсутствуют (уровень доказательности A) [226].

6.13. ББ при беременности

ББ при беременности использовались в условиях отсутствия доказательности их тератогенных эффектов. Несмотря на недостаточный опыт ББ считают показанными к назначению беременным с АГ, митральным стенозом, при легочной гипертензии, коарктации аорты, ИБС, суправентрикулярных и желудочковых нарушениях ритма; отменять их на период родов необязательно [152,227,228]. Предпочтительнее использовать селективные ББ, не влияющие на сократимость миометрии.

Перевод с английского языка О.Ю. Соколовой
Русский текст адаптирован Н.В. Киселевой

Литература

1. Cruickshank JM, Prichard BNC. Beta-adrenoceptors. In: Cruickshank JM, Prichard BNC, editors. Beta-blockers in clinical practice. London: Churchill Livingstone 1996; 9-86.
2. Tamargo JL, Delpon E. Optimisation of β -blockers pharmacology. J Cardiovasc Pharmacol 1990;16(Suppl. 5):S8-10.
3. Frishman WH, Lazar EJ, Gorodokin G. Pharmacokinetic optimization of therapy with beta-adrenergic-blocking agents. Clin Pharmacokinet 1991; 20:311-8.
4. Frishman WH. Carvedilol. N Engl J Med 1998; 339:1759-65.
5. Benfield P, Sorkin EM. Esmolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1987; 33:392-412.
6. Bristow MR. Pathophysiologic and pharmacologic rationale for clinical management of chronic heart failure with beta-blocking agents. Am J Cardiol 1993; 71:12C-22.
7. Bouzamondo A, Hulot JS, Sanchez P, et al. Beta-blocker treatment in heart failure. Fundam Clin Pharmacol 2001; 15:95-109.
8. Waagstein F. Beta-blockers in congestive heart failure: the evolution of a new treatment concept-mechanism of action and clinical implications. J Clin Basic Cardiol 2002; 5:215-23.
9. Man in't Veld AJ, van der Meiracker A, Schalekamp MA. The effect of beta-adrenoceptor antagonists on total peripheral resistance. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8(Suppl. 4):S49-60.
10. Frishman WH. Multifactorial actions of beta-adrenergic-blocking drugs in ischemic heart disease: current concepts. Circulation 1983; 67(Suppl. 1):111-8.
11. Opie LH. Effect of beta-adrenergic blockade on biochemical and metabolic response to exercise. Am J Cardiol 1985; 55:95D.
12. Kucin ML, Kalman J, Charney R et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. Circulation 1999; 102:2646-51.
13. Cleland JG, Dargie HJ. Arrhythmias, catecholamines and electrolytes. Am J Coll Cardiol 1988; 62:55-9.
14. Shizukuda Y, Buttrick PM, Geenen D, et al. Beta-adrenergic stimulation causes cardiocyte apoptosis: influence of tachycardia and hypertrophy. Am J Physiol 1998; 275:961-8.
15. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. N Engl J Med 2002; 346:1357-65.
16. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomized trial. Lancet 1981; ii:823-87.
17. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. for the MERIT-HF Study Group: Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. The metoprolol CR/XI randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). JAMA 2000; 283:1293-302.
18. Thadani U, Whitsett TL. Beta-adrenergic-blockers and intermittent claudication: time for reappraisal. Arch Int Med 1991; 151:1705-7.
19. Radack K, Deck C. β -Adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Int Med 1991; 151:1769-76.
20. Kjekshus J, Gilpin E, Gali G, et al. Diabetic patients and beta blockers after acute myocardial infarction. Eur Heart J 1990; 11: 43-50.
21. Gottlieb S, McCarter R, Vogel R. Effect of beta-blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 338: 489-97.
22. Poole-Wilson P. COMET study. European Congress of Cardiology. Vienna, September 2003.
23. Chen J, Radford MJ, Wang Y, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1950-6.
24. Salem S, McDevitt D. Central effects of beta-adrenoceptor antagonists. Clin Pharmacol Ther 1983; 33:52-7.
25. Houston MC, Hodge R. Beta-adrenergic blocker withdrawal syndromes in hypertension and other cardiovascular diseases. Am Heart J 1988; 116:515-23.
26. Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, et al. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. JAMA 1990; 263:1653-7.
27. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, et al. Cardioselective betablockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Respir Med 2003; 97:1094-101.
28. Andrus MR, Holloway KP, Clark DB. Use of beta-blockers in patients with COPD. Ann Pharmacother 2004; 38:142-5.
29. Heintzen MP, Strauer BE. Peripheral vascular effects of betablockers. Eur Heart J 1994; 15:2-7.
30. Gheorghiade M, Goldstein S. Blockers in the post-myocardial infarction patient. Circulation 2002; 106:394-8.
31. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. 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; 146:848-53.
32. Blaufarb I, Pfeifer TM, Frishman WH. Beta-blockers: drug interactions of clinical significance. Drug Safety 1995; 13:359-70.
33. Van de Werf et al, for the task force of the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003; 24:28-66.
34. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) ACC/AHA. Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction American College of Cardiology. Available from: www.acc.org September 1999.
35. Priori SG, Aliot E, Blomström-Lundqvist C, et al. for the Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22:1374-450.
36. Waagstein F, Hjalmarson Å, Wasir HS. Apex cardiogram and systolic time intervals in acute myocardial infarction and effect of practolol. Br Heart J 1974; 1109-21.
37. Hjalmarson Å, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomized trial. Lancet 1981;ii:823-7.
38. Richterova A, Herlitz J, Holmberg S, et al. The Goeteborg Metoprolol Trial in Acute Myocardial Infarction. Effects on chest pain. Am J Cardiol 1984; 53:32D-6.
39. Norris RM, Brown MA, Clarke ED, et al. Prevention of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction by intravenous propranolol. Lancet 1984; 2:883-6.
40. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. Lancet 1986; II:57-66.
41. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). Am J Cardiol 1985; 56:1G-57.
42. Ryden L, Ariniego R, Arnman K, et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. N Engl J Med 1983; 308:614-8.
43. Yusuf S, Lessem J, Pet J, et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes. An update of randomly allocated controlled trials. J Hypertens 1993; 11:(Suppl. 4):S61-73.
44. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after

- myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 1730-7.
45. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred betablockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction (TIMI) IIB study. *Circulation* 1991; 83:422-37.
 46. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, et al. Short term effect of early intravenous treatment with beta-adrenergic blocking agents or a specific bradycardia agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:407-16.
 47. Barron HV, Rundle AC, Gore JM, et al. for the Participants in the national registry of myocardial infarction-2. Intracranial hemorrhage rates and effect of immediate beta-blocker use in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator. *Am J Cardiol* 2000; 85:294-8.
 48. Pfisterer M, Cox JL, Granger CG, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction. The GUSTO-I experience. Global utilization of streptokinase and TPA (alteplase) for occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:634-40.
 49. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91:655-60.
 50. Halkin A, Nikolsky E, Aymong E, et al. The survival benefit of periprocedural beta-blockers in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty is determined by use of these drugs before admission. *Am J Cardiol* 2003; 92(Suppl. L):228L.
 51. Kernis SJ, Arguya KJ, Boura J, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? A pooled analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction-2 (PAMI-2), No surgery on-site (noSOS), stent PAMI and Air PAMI trials. *Circulation* 2003; 108(Suppl. IV):416-7.
 52. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. for the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-503.
 53. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. for the task force on practice guidelines, ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:2092-197.
 54. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. for the task force. ACC/AHA guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2002; 105:1257-67.
 55. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult 2002. Available from: <http://www.acc.org>.
 56. Grundy SM, Ivor J, Benjamin IJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100:1134-46.
 57. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001; 104:1577-9.
 58. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. for the Third Joint Task Force of the European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24:1601-10.
 59. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, et al. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277:115-21.
 60. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) *Eur Heart J* 2002; 23:1190-201.
 61. The beta-blocker heart attack study group. The beta-blocker heart attack trial. *JAMA* 1981; 246:2073-4.
 62. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304:801-7.
 63. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *Engl J Med* 1985; 313:1055-8.
 64. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomized trial. *Lancet* 1981; 2:823-7.
 65. Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, et al. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low dose acebutolol. *Am J Cardiol* 1990; 66:251-60.
 66. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1385-90.
 67. The beta-blocker pooling project research group. The beta-blocker pooling project. Subgroup findings from randomized trials in postinfarction patients. *Eur Heart J* 1988; 9:8-16.
 68. Hedblad J, Wikstrand L, Janzon H, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the beta-blocker cholesterol-lowering asymptomatic plaque study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103:1721-6.
 69. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI study group. *Br Med J* 1997; 314:1512-5.
 70. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. for the task force of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2000; 21:1406-32.
 71. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. for the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23:1809-40.
 72. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina) ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non ST-segment elevation myocardial infarction. American Heart Association; 2002. Available from: www.americanheart.org.
 73. Gottlieb S, Weisfeldt ML, Ouyang P, et al. Effect of the addition of propranolol to therapy with nifedipine for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1986; 3:331-7.
 74. Telford A, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; 1:1225-8.
 75. Lubsen JTJ. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987; 60:18A-25.
 76. Yusuf S, Witte J, Friedman L. Overview of results of randomized

- trials in heart disease: unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin and risk factor modifications. *JAMA* 1988; 260:2259-63.
77. Ellis K, Tcheng JE, Sapp S, et al. Mortality benefit of beta blockade in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary intervention: pooled results from the Epic, Epilog, Epistent, Capture and Rapport Trials. *J Interv Cardiol* 2003; 16:299-305.
78. Tilmant PY, Lablanche JM, Thieuleux FA, et al. Detrimental effect of propranolol in patients with coronary arterial spasm countered by combination with diltiazem. *Am J Cardiol* 1983; 52:230-3.
79. Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997; 18:394-413.
80. Wang TJ, Stafford RS. National patterns and predictors of betablocker use in patients with coronary artery disease. *Arch Int Med* 1998; 158:1901-6.
81. Ryden L. Efficacy of epanolol versus metoprolol in angina pectoris: report from a Swedish multicentre study of exercise tolerance. *J Int Med* 1992; 231:7-11.
82. Boberg J, Larsen FF, Pehrsson SK. The effects of beta blockade with (epanolol) and without (atenolol) intrinsic sympathomimetic activity in stable angina pectoris. The Visacor Study Group. *Clin Cardiol* 1992; 15:591-5.
83. Frishman WH, Heiman M, Soberman J, et al. Comparison of celiprolol and propranolol in stable angina pectoris. Celiprolol International Angina Study Group. *Am J Cardiol* 1991; 67:665-70.
84. Cruickshank JM, Prichard BNC. Arrhythmias. In: Cruickshank JM, Prichard BNC, editors. *Beta-blockers in clinical practice*. London: Churchill Livingstone; 1996; 631-704.
85. Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343:1115-22.
86. Prida XE, Hill JA, Feldman RL. Systemic and coronary hemodynamic effects of combined alpha- and beta-adrenergic blockade (labetalol) in normotensive patients with stable angina pectoris and positive exercise stress test responses. *Am J Cardiol* 1987; 59:1084-8.
87. Capone P, Mayol R. Celiprolol in the treatment of exercise induced angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(Suppl. 4): S135-7.
88. Mulcahy D, Cunningham D, Crean P, et al. Circadian variations of total ischemic burden and its alterations with anti-anginal agents. *Lancet* 1988; i:755-88.
89. Hauf-Zachariou U, Blackwood RA, Gunawardena KA, et al. Carvedilol versus verapamil in chronic stable angina: a multicentre trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52:95-100.
90. McLenachan JM, Findlay IN, Wilson JT, et al. Twenty-four hour betablockade in stable angina pectoris: a study of atenolol and betaxolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20:311-5.
91. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994; 90:762-8.
92. Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, et al. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994; 73:23-8.
93. de Vries RJ, van den Heuvel AF, Lok DJ, et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system versus atenolol in stable angina pectoris. The Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN). *Int J Cardiol* 1996; 57:143-50.
94. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, et al. The total ischaemic burden european trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Group. *Eur Heart J* 1996; 17:96-103.
95. van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol* 1995; 47:217-23.
96. Waysbort J, Meshulam N, Brunner D. Isosorbide-5-mononitrate and atenolol in the treatment of stable exertional angina. *Cardiology* 1991; 79(Suppl. 2):19-26.
97. Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, et al. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:409-17.
98. Meyer TE, Adanms C, Commerford P. Comparison of the efficacy of atenolol and its combination with slow-release nifedipine in chronic stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7:909-13.
99. Steffensen R, Grande P, Pedersen F, et al. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. *Int J Cardiol* 1993; 40:143-53.
100. Parameshwar J, Keegan J, Mulcahy D, et al. Atenolol or nifedipine alone is as efficacious in stable angina as their combination: a double blind randomised trial. *Int J Cardiol* 1993; 40:135-41.
101. Foale RA. Atenolol versus the fixed combination of atenolol and nifedipine in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993; 14: 1369-74.
102. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s – their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian assessment of myocardial infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1119-27.
103. Egstrup K. Transient myocardial ischemia after abrupt withdrawal of antianginal therapy in chronic stable angina. *Am J Cardiol* 1988; 61:1219-22.
104. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total ischaemic burden european trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17:104-12.
105. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-blockers. The APSIS study. angina prognosis study in Stockholm. *Cardiologia* 1995; 40(Suppl. 1):301.
106. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:231-8.
107. Savonitto S, Ardissio D, Egstrup K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:311-6.
108. Remme WJ, Swedberg K: Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
109. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. for the study group of diagnosis of the working group on heart failure of the European Society of Cardiology. 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; 24:464-74.
110. Waagstein F, Hjalmarson AA, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37: 1022-36.
111. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; 44:117-33.
112. Anderson J, Lutz JR, Gilbert EM, et al. A randomized trial of low-dose betablockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55:471-5.
113. Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R, et al. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with

- dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985; 72:536-46.
114. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. for the MDC Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342:1441-6.
 115. CIBIS investigators and committees. A randomized trial of betablockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90:1765-73.
 116. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1349-55.
 117. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. for the US carvedilol heart failure study group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94:2800-6.
 118. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. for the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
 119. Australia/New Zealand heart failure research collaborative group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-80.
 120. Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of betaadrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98:1184-91.
 121. CIBIS-II investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
 122. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-7.
 123. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101:378-84.
 124. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. for the carvedilol prospective randomized cumulative survival study group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651-8.
 125. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al. on behalf of the Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1060-6.
 126. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, PHD, et al. Efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1529-38.
 127. Metra M, Giubbini R, Nodari S, et al. Differential effects of betablockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102:546-51.
 128. Bolger AP, Al-Nasser F. Beta-blockers for chronic heart failure: surviving longer but feeling better. *Int J Cardiol* 2003; 92:1-8.
 129. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:932-8.
 130. The beta-blocker evaluation of survival trial investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1659-67.
 131. Torp-Pedersen C, Kuusker L, Ball S, et al. The incomplete bucindolol evaluation in acute myocardial infarction trial (BEAT). *Eur J Heart Fail* 2002; 4:495.
 132. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JCF, et al. 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; 362:7-13.
 133. MacMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Failure* 2001; 3:495-502.
 134. Herlitz J, Waagstein F, Lindqvist J, et al. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (a subgroup analysis of the Goteborg Metoprolol Trial. *Am J Cardiol* 1997; 80:40J-4.
 135. Nieminen M, Böhm M, Germany; Helmut Drexler H, et al. for the European Society of Cardiology Task Force on Acute Heart Failure. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* (will be submitted to the European Heart Journal in 2004).
 136. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. for the ACC/ AHA/ESC task force. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines and policy conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 1852-923.
 137. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACCC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines (committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2003; 24:1857-97.
 138. Turner P, Granville-Grosman KL, Smart JV. Effect of adrenergic receptor blockade on the tachycardia of toritoxicosis and anxiety state. *Lancet* 1965; 2:1316-8.
 139. Delarue NC, Morrow JD, Kerr JH, Colapinto RF. Phaeochromocytoma in the modern context. *Can J Surg* 1978; 21:387-94.
 140. Singh BN. Clinical aspects of the antiarrhythmic action of beta-receptor blocking drugs. Part 1. Pattern of response of common arrhythmias. *NZ Med J* 1973; 78:482-6.
 141. Rehnqvist N. Clinical experience with intravenous metoprolol in supraventricular tachyarrhythmias. A multicentre study. *Ann Clin Res* 1981; 13(Suppl. 30):68-72.
 142. Sweany AE, Moncloa F, Vickers FF, et al. Antiarrhythmic effects of intravenous timolol in supraventricular arrhythmias. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37:124-7.
 143. McBride JW, McCoy HG, Goldenberg IF. Supraventricular tachycardia treated with continuous infusion of propranolol. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44:93-9.
 144. Jordaens L, Gorgels A, Stroobandt R, et al. Efficacy and safety of intravenous sotalol for the termination of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1991; 68:35-40.
 145. Cruickshank JM, Prichard BNC. Arrhythmias. In: Cruickshank JM, Prichard BNC, editors. Beta-blockers in clinical practice. London: Churchill Livingstone; 1996:705-63.
 146. Gibson DG, Sowton E. The use of beta-adrenergic receptor blocking drugs in dysrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1969; 12:16-39.
 147. Klein GJ, Bashore TM, Sellers T, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301:1080-5.
 148. Dreifus LS, Haiat R, Watanabe Y, et al. Ventricular fibrillation: a possible mechanism of sudden cardiac death in patients and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1971; 43:520-7.

149. Prystowsky EN, Benson Jr DW, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation: a statement for healthcare professionals from the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 93:1262-77.
150. Steeds RP, Birchall AS, Smith M, et al. An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1999; 82:170-5.
151. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:139-46.
152. National High Blood Pressure Education Program. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-22.
153. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, et al. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989; 63:925-9.
154. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13:1-6.
155. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open label of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:304-10.
156. Gulamhusein S, Ko P, Klein GJ. Ventricular fibrillation following verapamil in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1983; 106:145-7.
157. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1-944-51.
158. Balser JR, Martinez EA, Winters BD, et al. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 1998; 89:1052-9.
159. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation; sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J* 2001; 22:1504-10.
160. Katritsis D, Panagiotakos DB, Karvouni E, et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92:1116-9.
161. Singh BN, Jewitt DE. Beta-adrenoreceptor blocking drugs in cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Drugs* 1997; 2:119-59.
162. Mosca L, Scott M, Grundy SM, et al. Guide to preventive cardiology for women. AHA/ACC scientific statement. *Circulation* 1999; 99:2480-4.
163. Priori SG, Aliot E, Blomstroem-Lundqvist C, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24:13-5.
164. Meltzer LE, Kitchell JR. The development and current status of coronary care. En: *Textbook of coronary care*. Excerpta Medica (Amsterdam) 1972; 3:25.
165. Milner PG, Platia EV, Reid PR, et al. Ambulatory electrocardiographic recordings at the time of fatal cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1985; 56:588-92.
166. Marcus FI, Cobb LA, Edwards JE, et al. Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:8-15.
167. Farb A, Tang AL, Burke AP, et al. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:1701-9.
168. Ryden L, Ariniego R, Arnman K, et al. A double blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 308:614-8.
169. Rossi PR, Yusuf S, Ramsdale D, et al. Reduction of ventricular arrhythmias by early intravenous atenolol in suspected acute myocardial infarction. *Br Med J* 1983; 286:506-10.
170. Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ. Beta-blockade after myocardial infarction. *BMJ* 2000; 320:581-8.
171. Held P. Effects of beta blockers on ventricular dysfunction after myocardial infarction: tolerability and survival effects. *Am J Cardiol* 1993; 71:39C-44.
172. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, et al. Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Int Med* 1995; 123:358-67.
173. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997; 350:127-33.
174. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336:775-85.
175. McKenna W, Deanfield J, Faruqi A, et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and haemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47:532-8.
176. Maron BJ, McKenna W, Danielson GK, et al for the American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert task force. Hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2003; 24:1965-91.
177. Desseigne P, Tabib A, Loire R. Myocardial bridging on the left anterior descending coronary artery and sudden cardiac death. Apropos of 19 cases with autopsy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84:511-6.
178. Schwarz ER, Klues HG, Vom DJ, et al. Functional, angiographic and intracoronary Doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging: effect of short-term intravenous betablocker medication. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1637-45.
179. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The long QT syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology From cell to bedside*. Philadelphia: WB Saunders; 2000:597-615.
180. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84:1136-44.
181. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation (Online)* 2001; 103:89-95.
182. Coumel P, Fidelle J, Lucet V, et al. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J* 1978; 40:28-37.
183. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91:1512-9.
184. Myerburg RJ, Kessler KM, Zaman L, et al. Survivors of prehospital cardiac arrest. *JAMA* 1982; 247:1485-90.
185. Priori SG, Crotti L. Idiopathic ventricular fibrillation. *Cardiac Electrophysiol Rev* 1999; 3:198-201.
186. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1391-6.
187. Thakkar RB, Oparil S. What do international guidelines say about therapy. *Hypertension* 2001; 19(Suppl. 3):S23-31.
188. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
189. Guidelines subcommittee. 1999 World Health Organization-international Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-8.
190. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281-5.
191. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: Principal results. *Br Med J* 1985; 291:97-104.

192. Olsson G, Tuomilehto J, Berglund G, et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study. *Am J Hypertens* 1991; 4:151-8.
193. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277:739-45.
194. Maphy and the two arms of Happhy. *JAMA* 1989; 262:3272-4.
195. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103:163-82.
196. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355:1955-64.
197. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. for the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611-6.
198. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. for the STOP-Hypertension-2 study group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial. *Lancet* 1999; 354:1751-6.
199. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type-2 diabetes-UKPDS-38. *BMJ* 1998; 317:703-13.
200. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction. A meta-analysis. *Lancet* 2001; 358:1-305-15.
201. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
202. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. for the task force of the European Society of Cardiology: Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the task force on aortic dissection, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22:1642-81.
203. DeSanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG, et al. Aortic dissection. *N Engl J Med* 1987; 317:1060-7.
204. Isselbacher EM. Diseases of the aorta. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease*. Philadelphia: WB Saunders; 2001; 1422-56.
205. Siddiqui AK, Ahmed S, Delbeau H, et al. Lack of physician concordance with guidelines on the perioperative use of beta-blockers. *Arch Int Med* 2004; 164:664-7.
206. Magnusson J, Thulin T, Werner O, et al. Haemodynamic effects of pretreatment with metoprolol in hypertensive patients undergoing surgery. *Br J Anaesth* 1986; 58:251-60.
207. Stone JG, Foex P, Sear JW, et al. Risk of myocardial ischaemia during anaesthesia in treated and untreated hypertensive patients. *Br J Anaesth* 1988; 61:675-9.
208. Stone JG, Foex P, Sear JW, et al. Myocardial ischaemia in untreated hypertensive patients: effect of a single small oral dose of a betaadrenergic blocking agent. *Anesthesiology* 1988; 68:495-500.
209. Pasternack PF, Grossi EA, Baumann FG, et al. Beta-blockade to decrease silent myocardial ischaemia during peripheral vascular surgery. *Am J Surg* 1989; 158:113-6.
210. Pasternack PF, Imparato AM, Baumann FG, et al. The hemodynamics of beta-blockade in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation* 1987; 76(Suppl. 3):III1-7.
211. Yeager RA, Moneta GL, Edwards JM, et al. Reducing perioperative myocardial infarction following vascular surgery: the potential role of beta-blockade. *Arch Surg* 1995; 130:869-72.
212. Raby KE, Brull SJ, Timimi F, et al. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 1999; 88:477-82.
213. Jakobsen CJ, Bille S, Ahlburg P, et al. Perioperative metoprolol reduces the frequency of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:746-51.
214. Bayliff CD, Massel DR, Inculet RI, et al. Propranolol for the prevention of postoperative arrhythmias in general thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:182-6.
215. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Engl J Med* 1996; 335:1713-20.
216. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. for the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999; 341:1789-94.
217. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 2001; 285:1865-73.
218. Wallace A, Layug B, Tateo I, et al. for the McSPI Research Group. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischaemia. *Anesthesiology* 1998; 88:7-17.
219. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992; 70:339-42.
220. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, et al. Effects of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. *Am J Cardiol* 1996; 78:536-9.
221. Di Gerolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, et al. Effects of different treatments vs no treatment on neurocardiogenic syncope. *Cardiologia* 1998; 43:833-7.
222. Flevari P, Livanis E, Theodorakis G, et al. Neurocardiogenic syncope: prospective, randomized, cross-over evaluation of the effects of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being (Abstr.). *PACE* 2000; 23:666.
223. Madrid A, Ortega I, Rebollo GJ, et al. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally-mediated syncope in highly symptomatic population: a prospective double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:554-7.
224. Fitzpatrick AP, Ahmed R, Williams S, et al. A randomized trial of medical therapy in malignant vasovagal syndrome or neurally mediated bradycardia/hypotension syndrome. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1991; 1:191-202.
225. Mahanonda N, Bhuripanyo K, Kangkagate C, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. *Am Heart J* 1995; 130:1250-3.
226. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. for the Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001; 22:1256-306.
227. Oakley C, Child A, Iung B, et al. for the Task Force on the management of Cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761-81.
228. Bloomfield TH, Howkins DF. The effect of drugs on human fetus. In: Stechll, Ginsberg, editors. *Scientific foundations of obstetric and gynecology*. Oxford: Butterworth/Heinemann; 1991; 320-36.
229. Kubo T, Eduardo R, Azevedo, et al. Lack of evidence for peripheral alpha-1 adrenoceptor blockade during long-term treatment of heart failure with carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1463-9.