

β-Адреноблокаторы в терапии артериальной гипертензии: на пути к разумному компромиссу

Н.Б.Перепеч, В.Д.Шурыгина

Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» Санкт-Петербургского государственного университета

Резюме

В статье обсуждаются аспекты применения β-адреноблокаторов в лечении больных артериальной гипертензией (АГ). Рассмотрены причины, по которым британские эксперты исключили β-адреноблокаторы из числа антигипертензивных препаратов 1-й линии. Определено место β-адреноблокаторов среди других антигипертензивных препаратов с учетом европейских и российских рекомендаций по лечению больных АГ. Приведены показания к применению разных β-адреноблокаторов у пациентов с АГ, а также подчеркиваются необходимость индивидуального подхода к выбору β-адреноблокатора и целесообразность применения кардиоселективных препаратов пролонгированного действия как средств с оптимальным сочетанием эффективности и безопасности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, β-адреноблокаторы, показания к применению, прогноз.

β-Adrenoblockers in therapy for arterial hypertension: on the way to reasonable compromise

N.B.Perepech, V.D.Sburygina

Summary

The paper discusses the aspects of using β-adrenoblockers in the treatment of patients with arterial hypertension (AH). It discusses the reasons why United Kingdom experts have excluded β-adrenoblockers from the list of first-line antihypertensive drugs. The place of β-adrenoblockers is defined among other antihypertensive agents according to the European and Russian guidelines for the management of hypertensive patients. The authors show indications for the use of different β-adrenoblockers in patients with AH and underline the need for an individual approach to choosing a β-adrenoblocker and the expediency of administering long-acting cardioselective drugs as agents having an optimal combination of their efficacy and safety.

Key words: arterial hypertension, β-adrenoblockers, use indications, prediction.

Сведения об авторах

Перепеч Никита Борисович – д-р. мед. наук, проф., дир. Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» СПбГУ
Шурыгина Валерия Дорофеевна – канд. мед. наук, зам. дир. Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» СПбГУ по учебной работе

Современную кардиологию невозможно представить без β-адреноблокаторов (БАБ). Препараты этого класса применяются в клинической практике с 60-х годов XX в., и диапазон показаний к их применению весьма широк. В соответствии с Российскими национальными рекомендациями «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» БАБ входят в состав пяти основных классов антигипертензивных средств [1]. Между тем в последние годы были опубликованы метаанализы рандомизированных клинических исследований, результаты которых поставили под сомнение целесообразность широкого применения БАБ для лечения больных артериальной гипертензией (АГ). Обоснованность и причины формирования этой точки зрения неоднократно обсуждались на страницах медицинской печати. Многие авторы аналитических публикаций отмечали, что класс БАБ не настолько однороден, чтобы распространять негативное отношение к одному из его представителей на все препараты, обладающие свойством блокировать β-адренорецепторы. Кроме того, и большие АГ представляют собой весьма неоднородную клиническую группу, что определяет различие лечебных задач, а следовательно, и неодинаковую значимость β-адреноблокады как направления терапии.

Какие причины вызвали изменение отношения к БАБ?

Наиболее жесткую позицию по отношению к БАБ занимают эксперты Национального клинического института Великобритании (NICE) и Британского общества по изучению АГ, которые не рекомендуют БАБ для стартовой терапии и не относят их к препаратам 1-й линии для лечения больных неосложненной АГ. Начиная с 2006 г. в алгоритме первичного подбора антигипертензивной терапии (АГТ) британские эксперты ставят БАБ на самое последнее место. В британских рекомендациях 2011 г. позиция БАБ определена не только после ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторов

кальциевых каналов (БКК), малых доз тиазидных диуретиков (ТД), но и после спиронолактона, больших доз ТД и даже α-адреноблокаторов [2]. Мнение «материковых» европейцев сформулировано не столь уничижительно и категорично: ими не исключается возможность применения БАБ на начальном этапе терапии АГ, особенно при наличии дополнительных показаний. Однако и в европейском документе 2009 г. БАБ не включены в число рациональных комбинаций, характеризующихся наиболее высокой антигипертензивной эффективностью, выраженными органопротективными свойствами и наилучшей переносимостью [3].

Основную роль в изменении отношения к БАБ как средствам АГТ сыграли исследование ASCOT [4] и два метаанализа, выполненные шведскими исследователями [5, 6].

В крупнейшем исследовании ASCOT (19 257 пациентов), результаты которого были опубликованы в 2005 г., сравнивались эффекты терапии комбинациями амлодипина с периндоприлом и ателолола с бендрофлуметиазидом. Исследование закончилось досрочно, так как в группе больных, получавших комбинацию амлодипина и периндоприла, общая смертность оказалась достоверно меньше, чем в группе больных, лечившихся комбинацией ателолола и бендрофлуметиазидом. Хотя различия между группами по первичной конечной точке – нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и смерть от ишемической болезни сердца (ИБС) – были недостоверными, статистически значимыми оказались различия по большинству вторичных конечных точек (сердечно-сосудистая смертность, коронарные события, фатальный и нефатальный инсульт и др.). В подисследовании ASCOT-CAFE было установлено, что при одинаковом влиянии на уровень артериального давления (АД) в плечевой артерии комбинация амлодипина и периндоприла достоверно сильнее, чем комбинация ателолола и бендрофлуметиазидом, снижает АД в аорте, с чем в немалой степени и связывается положительное влияние этой комбинации на прогноз [7]. На основании данных, полученных в исследовании ASCOT, был сделан вывод о том, что для предупреждения сердеч-

но-сосудистых событий лечение больных АГ высокого риска комбинацией БКК и ИАПФ является более эффективным, чем лечение комбинацией БАБ и ТД.

За 1 год до завершения исследования ASCOT B. Carlberg и соавт. [5] опубликовали результаты метаанализа 9 крупных рандомизированных клинических исследований, в которых антигипертензивная эффективность ателолола сопоставлялась с эффектами плацебо (4 исследования, 6825 больных) и других антигипертензивных средств – БКК, ИАПФ, БРА (5 исследований, 17 671 пациент). Авторы установили, что по сравнению с плацебо ателолол оказывает более значимое гипотензивное действие, но в то же время не уменьшает общую сердечно-сосудистую смертность и частоту ИМ. При одинаковом снижении АД на фоне терапии ателололом риск инсульта, смертность от сердечно-сосудистых причин и общая смертность остаются более высокими, чем на фоне лечения другими антигипертензивными препаратами. Спустя 1 год той же группой авторов был проведен метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований, включая ASCOT (105 951 пациент), посвященных оценке эффективности БАБ как средств лечения АГ [6]. Его результаты показали, что на фоне лечения БАБ риск развития инсульта на 16% выше, чем на фоне лечения другими антигипертензивными средствами (ТД, БКК, ИАПФ и БРА). Следует отметить, что в большинстве исследований, включенных в данный метаанализ, изучались ателолол, а также неселективные БАБ короткого действия (в том числе и с внутренней симпатомиметической активностью), и лишь в одном – метопролол. Авторы этих метаанализов отмечают, во-первых, что данные, полученные при исследовании ателолола, не следует распространять на весь класс БАБ, а во-вторых, приходят к заключению, что БАБ должны быть исключены из числа антигипертензивных препаратов 1-й линии.

Среди причин, которые привели к перемещению БАБ в группу аутсайдеров АГТ, следует назвать негативные метаболические эффекты этого класса лекарственных препаратов. Период конца XX – начала XXI в. во всем мире ознаменовался резким увеличением распространенности ожирения и сахарного диабета (СД) типа 2. Поэтому в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с АГ 2007 г. специально было отмечено, что «для лечения больных АГ должны использоваться прежде всего препараты, не повышающие риск развития новых случаев СД» [8]. Между тем сначала в отдельных небольших исследованиях, а потом и по результатам метаанализов было выявлено, что БАБ, используемые в качестве антигипертензивных средств, могут способствовать появлению новых случаев СД [9]. И это послужило дополнительным аргументом в пользу мнения о том, что БАБ не должны рассматриваться как препараты первого выбора для лечения АГ [6, 10]. Однако данные самого последнего масштабного систематического Кохрановского обзора 2012 г. не свидетельствуют о беспорности этой точки зрения, а скорее говорят о необходимости дальнейших хорошо спланированных исследований, которые прояснили бы эффективность и безопасность конкретных представителей класса БАБ как средств АГТ различных популяций пациентов [11].

Каким больным АГ показаны БАБ?

Для того чтобы взвешенно, с учетом всех достоинств и недостатков этого класса лекарственных препаратов, определить место БАБ в терапии АГ, необходимо принять во внимание по крайней мере три обстоятельства.

Во-первых, наряду с данными упомянутых метаанализов БАБ имеют солидную доказательную базу положительного влияния на прогноз как больных АГ в целом (что в основном касается наиболее «старых» препаратов), так и больных отдельных подгрупп (сочетание АГ с СД, хронической сердечной недостаточностью – ХСН, ИМ). Во-вторых, представители класса БАБ значительно различаются по индивидуальным свойствам (кардиоселектив-

ность, внутренняя симпатомиметическая активность, липофильность, длительность действия, пути выведения и т.п.). В-третьих, у больных АГ нередко имеются дополнительные показания к применению БАБ, а назначая лечение, врач должен выбирать препараты, позволяющие решить максимально возможное количество клинических проблем, свойственных конкретному больному. В связи с этим очевидно, что следует говорить не об отказе от применения и даже не о сужении показаний к применению БАБ, а об индивидуализации их назначения больным АГ.

Условно БАБ можно разделить на поколения [12].

Из препаратов, доступных для широкого клинического применения в Российской Федерации, к **I поколению** относятся пропранолол и соталол. Родоначальник класса БАБ пропранолол к настоящему времени в силу наличия определенных слабых сторон (короткая продолжительность действия и необходимость трехкратного приема, значительное количество нежелательных эффектов, связанных с отсутствием кардиоселективности и др.) естественным образом утратил свои позиции. В то же время следует отметить, что именно пропранолол еще в 1985 г. в ходе крупнейшего на тот момент исследования MRC (17 тыс. участников) доказал свою способность не только снижать уровень АД, но и уменьшать частоту инсультов и ИМ, во всяком случае у некурящих больных АГ [13]. Так называемые слабые стороны этого препарата могут быть с успехом использованы в ряде клинических ситуаций (см. таблицу). Например, применение пропранолола патогенетически обоснованно при тиреотоксикозе, так как этот препарат блокирует переход тироксина в трийодтиронин. Способность воздействовать и на β_1 -, и на β_2 -адренорецепторы обеспечивает эффективность пропранолола в лечении портальной гипертензии и эссенциального тремора. Быстрое начало и короткая продолжительность действия в сочетании с седативным эффектом в силу легкого прохождения через гематоэнцефалический барьер являются теоретической основой применения пропранолола для купирования неосложненных нейровегетативных гипертонических кризов (естественно, если есть уверенность, что криз не вызван наличием феохромоцитомы). Соталол в клинической практике применяется для купирования и профилактики аритмий, АГ не входит в число показаний к применению этого препарата.

Ко **II поколению** могут быть отнесены β_1 -селективные препараты, в частности метопролол и бисопролол. Именно для этих препаратов существует доказательная база положительного влияния на прогноз больных АГ (исследования STOP, STOP-2, MAPHY, NAPHY). Кардиоселективность, большая продолжительность действия, метаболическая нейтральность и многолетняя длительность практического применения позволяют отнести ко II поколению и бетаксолол, но способность этого препарата влиять на прогноз больных АГ в клинических испытаниях не исследовалась. Популяция пациентов, у которых в схему терапии необходимо включать БАБ II поколения, чрезвычайно велика. Во-первых, по той причине, что в связи с общностью факторов риска и некоторых звеньев патогенеза АГ очень часто сочетается с ИБС, а БАБ улучшают качество жизни и прогноз больных стенокардией, особенно перенесших ИМ. Во-вторых, потому что у больных АГ нередко развивается ХСН, которая является абсолютным показанием для применения БАБ – бисопролола или метопролола сукцината с замедленным высвобождением действующего вещества (метопролола сукцинат CR/XL). Кроме того, БАБ II поколения являются патогенетически обоснованными средствами лечения больных с признаками симпатической гиперактивности (в частности, с упорной тахикардией), гиперкинетическим типом центральной гемодинамики (увеличением минутного объема кровообращения), высокорениновой формой АГ.

Довольно часто перед кардиологом встает проблема уменьшения периоперационного риска при некардиологических хирургических вмешательствах у пациентов с

сердечно-сосудистой патологией. В национальных рекомендациях «Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств» [14] указано, что ведущую роль в предупреждении послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений играют БАБ, из которых наиболее изученными являются препараты II поколения. Естественно, что желаемый эффект достигается лишь при условии грамотного применения БАБ: повышающей титрации, которая должна начинаться за 10–14 сут до операции, достижения дозы, обеспечивающей снижение частоты сердечных сокращений в покое до 60–70 уд/мин, приема в течение всего периоперационного периода.

III поколение БАБ представлено препаратами с дополнительными вазодилатирующими свойствами. К их числу относятся, в частности, карведилол – некардиоселективный БАБ, обладающий способностью блокировать не только β -, но и α -адренорецепторы, и высокоселективный небиволол. По общему мнению экспертов, карведилол и небиволол наиболее перспективны для терапии АГ благодаря их безуловной метаболической нейтральности и хорошей переносимости. Оба препарата доказали позитивное влияние на прогноз при ХСН, но специальных исследований с жесткими конечными точками в популяции больных АГ с использованием этих лекарственных средств не проводилось. Подразумевается, что они обладают свойством уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений, с одной стороны, как представители класса БАБ, а с другой – как эффективные антигипертензивные средства, так как известно, что наиболее выраженным положительным прогностическим эффектом обладает собственно адекватное снижение АД.

Необходимо отметить, что таким важным свойством, как метаболическая нейтральность, обладают и некоторые БАБ II поколения – метопролола суццинат CR/XL, бисопролол, бетаксол. Однако данные о положительном влиянии на ключевое звено патогенеза метаболического синдрома – инсулинорезистентность – из ныне используемых БАБ получены только для карведилола [15]. В то же время при наличии клинических показаний больным с метаболическим синдромом допускается назначение метопролола суццината CR/XL, бисопролола и небиволола.

Согласно мнению европейских и российских экспертов применение БАБ является оправданным в случаях резистентной АГ, когда назначение 3 препаратов (ИАПФ или БРА, БКК, ТД) в адекватных дозах не позволяет достичь целевого уровня АД и при лечении больных осложненной АГ [1, 8]. Графический вариант этого суждения был представлен в статье S.Bangalore и F.Messerli [16] (см. рисунок). Конечно, нельзя считать, что в реальной клинической практике доля больных неосложненной АГ, которым назначаются БАБ, равна нулю, но среди пациентов с неконтролируемой АГ на фоне комбинированной терапии частота назначения БАБ заметно возрастает, а при сочетании АГ с ИБС, ХСН, тахисистолическими нарушениями ритма сердца БАБ становятся обязательным компонентом комплексной терапии.

Еще одна сфера применения БАБ – лечение АГ у беременных. Препараты, назначаемые беременным с целью снижения АД, не должны вызывать дестабилизацию плацентарного кровообращения. С учетом этого у современных БАБ есть целый ряд достоинств: постепенное начало действия, отсутствие влияния на объем циркулирующей

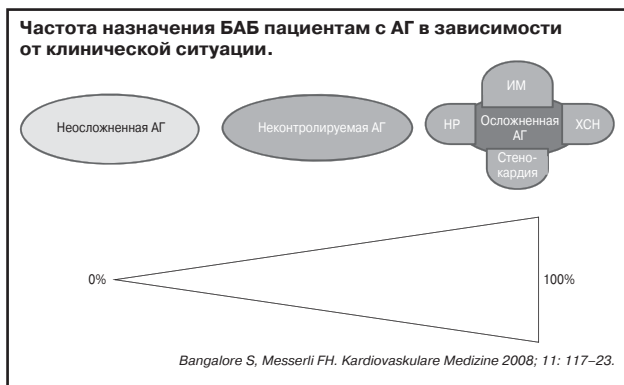
крови, редкое развитие ортостатической гипотензии. Кроме того, в ряде работ показано, что лечение АГ у беременных с помощью БАБ снижает частоту развития дистресс-синдрома новорожденных – выраженных нарушений дыхания, характерных для недоношенных или рожденных посредством кесарева сечения младенцев [17].

При выборе АГТ у беременных учитывается не степень доказанности (исследований у беременных почти не проводится), а безопасность лечения. В классификации, принятой Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration) США, выделены 5 классов препаратов [17]: А – препараты, контролируемые исследования которых показали отсутствие риска для плода; В – препараты, не имеющие доказательств риска для плода у людей (риск может быть выявлен у животных, но у людей не обнаружен, в том числе и по причине недостатка исследований); С – препараты, применение которых не исключает риска для плода, но ожидаемый эффект может оправдать потенциальный риск; D – препараты, обладающие доказанным риском для плода, но ожидаемый эффект может превысить потенциальный риск; X – препараты, применение которых при беременности не может быть оправдано, так как их негативное воздействие на плод превышает потенциальную пользу для матери. Из БАБ наиболее безопасными для лечения АГ у беременных являются ацебутолол и пиндолол – эти препараты относятся к классу В. Для коррекции повышенного АД у беременных могут использоваться метопролол, бисопролол, бетаксол и небиволол, относящиеся к классу С. Назначая АГТ беременным, необходимо иметь в виду, что любой из БАБ может вызывать задержку внутриутробного развития плода, но главным образом этот нежелательный эффект связывается с пропранололом и атенололом, которые относятся к классу D.

Из всех БАБ наиболее резкие критические замечания в публикациях последних лет вызвал атенолол [18]. В связи с наличием ряда негативных свойств и отсутствием ожидаемых позитивных результатов клинического применения у больных АГ атенолол бросил тень на весь класс БАБ. Существует ли сегодня «терапевтическая ниша» для этого препарата? С учетом гидрофильности и отсутствия метаболизма в печени атенолол может быть весьма полезен для коррекции АГ на фоне алкогольного эксцесса и при абстинентном синдроме. Кроме того, атенолол может использоваться для лечения ряда больных, имеющих показания к применению ТД, в составе фиксированной комбинации с хлорталидом. Отметим, что хлорталидон – это тиазидоподобный диуретик, обладающий самой мощной по сравнению с другими диуретиками доказательной базой положительного влияния на прогноз больных АГ. Хлорталидон метаболически нейтрален и намного более безопасен, чем гидрохлоротиазид. Однако этот эффективный и безопасный диуретик сегодня доступен для клинического применения только в виде упомянутой фиксированной комбинации. По-видимому, в перспективе атенолол будет применяться для лечения больных АГ высокого риска главным образом именно в составе фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. Косвенным подтверждением этой точки зрения могут служить позитивные результаты недавно проведенных в Индии масштабных клинических испытаний полипилюли, которая включала атенолол, гидрохлоротиазид, рамиприл, симвастатин и ацетилсалициловую кислоту [19].

Индивидуализированное назначение БАБ

I поколение		II поколение	III поколение
Пропранолол	Соталол	Метопролол, бисопролол	Карведилол, небиволол
<ul style="list-style-type: none"> • Тиреотоксикоз • Портальная гипертензия • Эссенциальный тремор • Гипертонический криз 	<ul style="list-style-type: none"> • Наджелудочковые нарушения ритма (лечение и профилактика) 	<ul style="list-style-type: none"> • ИБС+АГ • Тахикардии • ХСН • Периоперационная АГ • АГ у беременных 	<ul style="list-style-type: none"> • АГ • ХСН • Метаболический синдром • СД



Какими свойствами должен обладать БАБ, пригодный для лечения больных АГ?

Наряду с кардиоселективностью, липофильностью и отсутствием внутренней симпатомиметической активности чрезвычайно важными характеристиками БАБ, определяющими его пригодность для терапии АГ, являются продолжительность гипотензивного эффекта и стабильность концентрации препарата в крови на протяжении периода действия. Эти свойства определяют не только высокую приверженность лечению, но и влияние препарата на вариабельность АД.

В 2010 г. были опубликованы результаты отсроченного анализа данных исследования ASCOT [20]. Авторами этой работы были проанализированы данные о вариабельности АД в пределах одного визита, между визитами и в течение суток. Созданная математическая модель позволила доказать, что более выраженное положительное влияние на прогноз комбинации амлодипина и периндоприла по сравнению с комбинацией атенолола и бендрофлуметиазида наряду с различиями по уровню центрального АД обусловлено (возможно, главным образом) различиями вариабельности АД. На фоне терапии сочетанием БКК и ИАПФ вариабельность АД была выражена существенно меньше, чем у пациентов, лечившихся комбинацией БАБ и ТД. Прогностически наиболее значимым оказалось уменьшение вариабельности АД от визита к визиту. Сразу после публикации этих результатов появился целый ряд метаанализов, оценивающих влияние разных классов антигипертензивных средств на вариабельность АД. Так, P.Rothwell [21] отнес к препаратам, уменьшающим вариабельность АД, БКК, тиазидоподобные диуретики и БАБ с вазодилатирующими свойствами. Вместе с тем очевидно, что к какому бы классу антигипертензивных средств ни относился тот или иной препарат, главным свойством, обеспечивающим влияние на вариабельность АД, является продолжительность его действия.

Примером БАБ продолжительного действия может служить метопролола сукцинат CR/XL (беталок ЗОК). Аббревиатура ЗОК означает: zero-order kinetics – кинетика нулевого порядка. В каждой таблетке препарата содержится сотни микрокапсул диаметром 0,5 мм с метопролола сукцинатом, распределенных в инертной основе. Каждая микрокапсула покрыта полимерной мембраной, через которую внутрь проникает жидкость, и соль метопролола начинает растворяться. Получающийся раствор является насыщенным, поэтому метопролол диффундирует через мембрану с постоянной скоростью, при этом часть вещества остается нерастворенной. В среднем этот процесс продолжается около 20 ч. К 20–24 ч после приема внутрь твердая часть полностью растворяется, и раствор перестает быть насыщенным, скорость высвобождения препарата уменьшается [22]. Таким образом обеспечивается суточное действие лекарственного препарата, причем в течение этого времени в крови поддерживается практически постоянная концентрация действующего вещества.

Применение метопролола сукцината CR/XL в терапии АГ привлекательно не только в связи с его кардиоселективностью, особенностями фармакокинетики, антиише-

мическим, антиаритмическим действием, безопасностью для пациентов с метаболическим синдромом и доказанным положительным влиянием на прогноз больных с ХСН. Данный препарат обладает антиатеросклеротическими свойствами. Тормозящее влияние метопролола сукцината CR/XL на атерогенез было показано в исследованиях ВСAPS и ELVA [23, 24]. Полученные в этих исследованиях данные могут служить основанием для применения метопролола сукцината CR/XL в лечении пациентов как с клиническими проявлениями атеросклероза (например, ИБС), так и с его бессимптомным течением.

Каким больным АГ не стоит назначать БАБ?

Доля больных АГ, которым показана монотерапия, весьма незначительна. Это пациенты с умеренным повышением АД без ассоциированных клинических состояний и признаков поражения органов-мишеней. Если учесть, что далеко не у всех больных этой группы имеется выраженная гиперсимпатикотония, то следует признать, что основания для применения БАБ на старте лечения АГ у пациентов невысокого риска встречаются крайне редко. Больные высокого и очень высокого риска значительно чаще имеют показания для применения БАБ в составе комбинированной АГТ. Принимая решение о назначении БАБ, необходимо выяснить, нет ли у пациента противопоказаний к применению препаратов этого класса.

Абсолютные противопоказания хорошо известны и не требуют обширного комментария. К ним относятся брадикардия менее 50 в минуту, снижение систолического АД до значений менее 100 мм рт. ст., острая левожелудочковая недостаточность, атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени и бронхильная астма. Применение БАБ при наличии относительных противопоказаний отчасти обсуждалось ранее в контексте метаболической нейтральности. Следует подчеркнуть, что в число относительных противопоказаний к применению БАБ входит только инсулинозависимый СД. Однако риск нежелательных явлений лекарственного воздействия повышается при сочетании двух метаболически «неблагонадежных» компонентов фармакотерапии – например, БАБ и ТД. С одной стороны, эта комбинация теоретически обоснованна, так как диуретик является препаратом-корректором возможных отрицательных гемодинамических эффектов БАБ (избыточное снижение сердечного выброса и почечного кровотока), а БАБ способен предотвратить негативные следствия активации симпатикоадреналовой системы, связанной с усилением диуреза. С другой стороны, оба компонента могут неблагоприятно влиять на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Позиция экспертов Российского кардиологического общества сформулирована следующим образом: «при выборе комбинации БАБ с диуретиком необходимо использовать сочетание небиволола, метопролола сукцината замедленного высвобождения или карведилола с гидрохлоротиазидом не более 6,25 мг/сут или индапамидом и избегать назначения этой комбинации у больных с метаболическим синдромом и СД» [1].

Другим относительным противопоказанием к назначению БАБ является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Наличие ХОБЛ, безусловно, затрудняет применение БАБ для лечения АГ. Но зачастую использование препаратов этой группы жизненно необходимо: АГ, ХОБЛ, ИБС, тахикардия – нередкое сочетание у злостных курильщиков. Использование малых доз БАБ не всегда позволяет достичь целевых уровней АД и частоты сердечных сокращений, а с нарастанием дозы, как известно, кардиоселективность становится менее выраженной. Безопасное и эффективное использование БАБ обеспечивается соблюдением ряда простых правил: в процессе терапии необходим тщательный контроль электрокардиографических показателей, клинический и инструментальный контроль функции дыхания. При первых признаках ухудшения дыхания у пациентов с ХОБЛ любые БАБ должны быть отменены.

Крайне осторожным должно быть применение БАБ у пациентов с атеросклерозом периферических артерий. Этим больным предпочтительно назначение БКК дигидропиридинового ряда. Если имеются показания для применения БАБ, выбор следует останавливать на кардиоселективных препаратах с сосудорасширяющим эффектом.

Применение БАБ у больных АГ нередко ограничивается стойким убеждением врачей (а подчас и пациентов) в пагубном влиянии этих препаратов на эректильную функцию. Между тем в меньшей степени, чем селективные БАБ, на эректильную функцию влияют только статины и нитраты [25]. Намного большую роль в развитии сексуальных расстройств играют собственно АГ или избыточное снижение АД на фоне агрессивной АГТ, прогрессирование атеросклероза и невротизация пациента.

Таким образом, несмотря на изменение экспертного отношения к БАБ как средствам АГТ, имеется определенная категория больных АГ, которым препараты этого класса, безусловно, показаны. Если учесть, что только самые распространенные показания к применению БАБ – ИБС и ХСН – среди больных АГ встречаются в 2–3 раза чаще, чем в популяции, то доля пациентов, нуждающихся в назначении БАБ, составляет не менее 20%. Класс БАБ представлен препаратами с единым механизмом действия, но значительно различающимися по своим фармакологическим, фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам. Выбирая препарат для длительного лечения больных АГ, следует отдавать предпочтение кардиоселективным БАБ пролонгированного действия с доказанным положительным влиянием на прогноз при заболеваниях, послуживших дополнительным показанием к их назначению конкретному пациенту.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
2. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. NICE clinical guideline 127, 2011; guidance.nice.org.uk/CG127.
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27 (11): 2121–58.
4. Dablog B et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
5. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LN. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364 (9446): 1684–9.
6. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–53.
7. The CAFE Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
8. Mancia G, De Baker G, Dominiczak A et al. ESH-ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25 (9): 1751–62.
9. Elliott W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
10. De Caterina AR, Leone AM. The role of beta-blockers as first-line therapy in hypertension. *Curr Atheroscler Rep* 2011; 13 (2): 147–53.
11. Wjysonge CS, Bradley HA, Volmink J et al. Cocbrane Database Syst Rev 2012; 8: CD002003.
12. Stoschitzky K. Individual beta-blockers for individual patients. *E-journal ESC Council Cardiology practice* 2008; 6 (19).
13. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J* 1985; 291 (6488): 97–104.
14. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; Прил. 3: 10 (6).
15. Leonetti G, Egan CG. Use of carvedilol in hypertension: an update. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 307–22.
16. Bangalore S, Messerli FH. Beta-blockers in hypertension to use or not to use? *Kardiologische Medizin* 2008; 11: 117–23.
17. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных». ВНОК–РМОАГ. 2010; <http://www.ncagip.ru/news/1438.html>
18. Aronow WS. Current role of beta-blockers in the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2599–607.
19. Yusuf S, Pais P, Afzal R et al. Effects of a poly pill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009; 373 (9672): 1341–51.
20. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375 (9718): 895–905.
21. Rothwell PM. Does blood pressure variability modulate cardiovascular risk? *Curr Hypertens Rep* 2011; 13 (3): 177–86.
22. Кобалава ЖД, Гудков КМ. Метопролол CR/XL: усовершенствованная форма эталонного бета-блокатора. *Кардиология*. 2003; 9: 91–100.
23. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main result from the -Blockers Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721–6.
24. Wiklund O, Hultbe J, Wikstrand J. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke* 2002; 33: 572–7.
25. Sbirri R, Koskimäki J, Häkkinen J et al. Cardiovascular Drug Use and the Incidence of Erectile Dysfunction. *Int J Impot Res* 2007; 19 (2): 208–12.

— * —