О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ β–АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: ЕЩЕ РАЗ «ЗА» И «ПРОТИВ»

В.И. Маколкин*

Кафедра факультетской терапии № 1, Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6

О целесообразности применения β–адреноблокаторов при артериальной гипертонии: еще раз «за» и «против»
В.И. Маколкин*
Кафедра факультетской терапии № 1, Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, 119991 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6

Представлены данные клинических исследований, посвященных применению β-адреноблокаторов при артериальной гипертонии (АГ). Рассмотрены различия между представителями этого класса препаратов, возможности применения β-адреноблокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями и состояниями. Обсуждается место в современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ.
Ключевые слова: артериальная гипертония, клинические исследования, клинические рекомендации, β-адреноблокаторы
РФК 2009;2:83–88

Reasons for β–adrenoblocker use in arterial hypertension: one more time about pro and contra
V. I. Makolkin*
Chair of Faculty Therapy N 1, Moscow Medical Academy named after I. M. Setchenov, Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

Results of clinical trials devoted to β-adrenoblocker use in arterial hypertension (HT) are presented. Differences between β-adrenoblockers as well as β-adrenoblocker use in hypertensive patients with concomitant diseases are shown. The β-adrenoblocker position in up-to-date guidelines on HT diagnosis and treatment is discussed.
Key words: arterial hypertension, clinical trials, clinical guidelines, β-adrenoblockers
Rational Pharmacother. Card. 2009;2:83–88

**Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dvmak@mail.ru*

Несмотря на хорошо изученные последствия плохо леченной артериальной гипертонии (АГ), достижение целевых величин артериального давления (АД) в различных странах оставляет желать лучшего: так, целевые величины АД достигаются в США в 34%, в странах Западной Европы – от 35,7% (Испания) до 21% (Швеция, Англия) [1]. В России в 2000 г. по данным выборки ГНИЦ ПМ целевые величины АД у мужчин достигались в 5,7%, у женщин – в 17,5% [2], в 2005 г. (по тем же данным) – в 9,4% и 13,0%, соответственно. Естественно, такая ситуация приводит к тому, что в российской популяции 60-80% смертности от мозгового инсульта (МИ) связано именно с повышенным АД [3]. Смертность от инфаркта миокарда (ИМ) у лиц с АГ возрастает в 2,8 и 2,4 раза, соответственно, у мужчин и женщин, по сравнению с лицами, имеющими нормальное АД [4].

β-адреноблокаторы при АГ: место в рекомендациях и данные клинических исследований

В настоящее время имеется несколько крупных международных рекомендаций по диагностике и лечению АГ (Европейские рекомендации 2007 г., доклад JNC-VII США, 2003, Российские рекомендации третьего пересмотра, 2008 г.). В них указано, что для снижения АД могут быть использованы следующие классы антигипертензивных препаратов: диуретики, антагонисты кальция, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БАР), при этом в Российских рекомендациях фигурируют две дополнительные группы препаратов: α_1-адреноблокаторы и препараты центрального действия (агонисты имидазолиновых рецепторов). Следует обратить внимание, что и в Европейском соглашении по β-адреноблокаторам [5] имеется раздел, посвященный применению этой группы препаратов для лечения АГ.

Один из первых препаратов этой группы – пропранолол – сразу получил широкое распространение. Пропранолол – неселективный короткодействующий препарат, не обладающий вазодилатирующим эффектом, - оказался весьма эффективным при лечении АГ, стабильной формы ИБС, суправентрикулярных нарушений ритма. Однако со временем выявились некоторые негативные его свойства. К числу подобных относились:

- невозможность использования при заболеваниях периферических артерий, сопровождающихся сужением их просвета, синдроме Рейно;
- появление или усиление уже имеющейся обструкции дыхательных путей (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких);
- неблагоприятное влияние на показатели метаболизма у больных сахарным диабетом и нарушения липидного обмена;
- снижение мозгового кровотока у пожилых лиц;
- возможное развитие эректильной дисфункции.

Эти свойства препаратов пропранолола, а также пиндолола и окспренолола (препараты первой генерации, блокирующие не только β_1-рецепторы, но и β_2-рецепторы) не позволяли применять их при АГ, если у больных было что-либо из вышеперечисленных заболеваний или осложнений. Все это обусловило дальнейшее совершенствование β-адреноблокаторов: получение более селективных препаратов с отсутствием внутренней симпатомиметической активности, препаратов более длительного действия, препаратов с вазодилатирующей активностью. Были получены кардиоселективные препараты (блокирующие преимущественно β_1-рецепторы), препараты длительного действия (не обладающие внутренней симпатомиметической активностью), а также препараты, обладающие вазодилатирующим действием (3-я генерация).

2-я генерация β-адреноблокаторов представлена высоко кардиоселективными препаратами – метопролол (тартрат и сукцинат), бисопролол, бетаксолол, а также чрезвычайно распространенный в мире гидрофильный атенолол. В те давние годы существовало мнение об отсутствии различий между атенололом и метопрололом, так как они являются кардиоселективными препаратами без внутренней симпатомиметической активности (при этом, однако, не обращали внимания на различные фармакокинетические особенности атенолола и метопролола). Вероятно, бытовавшее в то время подобное мнение и привело к тому, что именно атенолол впоследствии стал использоваться в качестве препарата сравнения в крупных клинических испытаниях других антигипертензивных препаратов (антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II). На основе результатов больших многоцентровых исследований сформировалось мнение о нецелесообразности применения β-адреноблокаторов у больных неосложненной АГ, а также при метаболическом синдроме, нарушении толерантности к глюкозе и дислипидемии. В этих крупных исследованиях использовался атенолол – MRC [6], LIFE [7], ASCOT-BPLA [8], INVEST [9], ELSA [10], а если и использовался метопролол, то результаты исследования представлялись суммарно: «метопролол+атенолол» - в исследовании HAPPHY [11], «метопролол+пиндолол» - STOP-Hypertension [12], «атенолол+метопролол+пиндолол» - STOP-Hypertension-2 [13]. Между тем, имеется хорошая доказательная база использования метопролола в исследовании MAPHY [14,15,16]. В этом рандомизированном открытом исследовании с параллельными группами участвовало 3 234 мужчин (1 609 – группа метопролола, 1 625 – группа диуретиков), имеющих диастолическое АД 100-130 мм рт.ст. Исследование было начато в 1976 г. и закончено в 1987 г. (в среднем, 5 лет). Метопролол назначался в дозе 200 мг/сут (в среднем, 174 мг/сут), гидрохлортиазид до 50 мг/сут (в среднем, 46 мг/сут) или бендрофлуметиазид до 5 мг (в среднем, 4,4 мг/сут). Анализ полученных данных показал, что риск сердечно-сосудистых событий был достоверно ниже в группе метопролола, чем в группе диуретиков (p=0,0010), общая смертность была также ниже в группе метопролола, чем диуретиков: 65 пациентов в группе метопролола против 83 в группе диуретиков (p=0,028). Достоверно более низкие показатели сердечно-сосудистой смертности (p=0,012), смертности от ишемической болезни сердца (p=0,048) и от инсульта (p=0,043) наблюдались именно в группе метопролола. Среди курящих пациентов общая смертность и смертность от ишемической болезни сердца были достоверно ниже у тех, кто получал метопролол. Казалось бы, что столь убедительные данные должны приниматься во внимание, но между тем вызывает недоумение систематическое невключение этого масштабного исследования в мета-анализы, наиболее значимые из которых принадлежат Lindholm et al. [17], Bradley et al. [18], Wiysonge et al. [19]. Однако не следует забывать, что одним из уязвимых мест мета-анализа является именно отбор публикаций [20]. В вышеперечисленные мета-анализы включались исследования, использовавшие атенолол, препараты 1-й генерации, а также результаты рандомизированного открытого исследования с параллельными группами HAPPHY, начатого в конце 1978 г. (позже, чем исследование MAPHY) и закончившегося в 1985 г., в котором сравнивались с диуретиком атенолол и метопролол (при этом данные по метопрололу были взяты из исследования MAPHY, еще к тому времени не закончившегося). Исключительно существенно (к сожалению, на этот факт почему-то не обращают внимания), что в исследовании HAPPHY данные по метопрололу и атенололу представлены суммарно (!). В исследовании HAPPHY общая смертность и частота смертельных и несмертельных инсультов была незначительно ниже (статистически недостоверно) в группе пациентов, получавших β-адреноблокаторы, частота же смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых осложнений была незначительно выше (!) в группе получавших β-адреноблокаторы. Был сделан вывод об отсутствии различия влияния β-адреноблокаторов и диуретиков на сердечно-сосудистые осложнения у больных АГ. Можно предположить, что этот вывод, а также результаты перечисленных выше исследований и мета-анализов (в которых из β-адреноблокаторов доминировал атенолол или препараты 1-й генерации) и привели к тому, что в Британских рекомендациях по лечению АГ β-адреноблокаторы были поставлены в конце перечня всех прочих антигипертензивных препаратов [21], а сами β-адреноблокаторы как препарат для лечения АГ были подвергнуты остракизму.

β-адреноблокаторы в реальной клинической практике

Если обратиться к реальной клинической практике, то в Российском исследовании ЭПОХА (2002), в котором проводился анализ структуры принимаемых β-адреноблокаторов больными сердечно-сосудистыми заболеваниями в Европейской части РФ (проанализировано 931 назначение β-адреноблокаторов) было показано, что в 75% случаев назначались атенолол и пропранолол, в 13,% - метопролол (короткодействующая форма) и всего лишь в 1,2% современные β-адреноблокаторы – бисопролол, бетаксолол, небиволол. Как показывает практика, при стабильной стенокардии (в том числе и при сочетании с АГ) β-адреноблокаторы, являющиеся базисной терапией, назначаются в «субоптимальных» дозах, когда число сердечных сокращений (ЧСС) не доводится до целевых величин (60/мин). Анализ причин подобного сдержанного отношения к β-адреноблокаторам, вероятно, объясняется целым рядом причин:

1. Боязнью развития побочных эффектов β-адреноблокатора:

- выраженной брадикардии;
- нарушений атрио-вентрикулярной проводимости;
- артериальной гипотонии;
- дислипидемии;
- нарушений углеводного обмена вплоть до развития сахарного диабета;
- эректильной дисфункции.

2. Боязнью ухудшения течения сопутствующих заболеваний:

- бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- уже имеющегося у больного сахарного диабета;
- нарушений периферического кровообращения при атеросклеротическом поражении сосудов нижних конечностей;
- имеющейся ранее у больного хронической сердечной недостаточности.

Вполне естественно, что при выраженной брадикардии и/или артериальной гипотонии, нарушениях атрио-вентрикулярной проводимости II степени, а также индивидуальной непереносимости никто не будет назначать β-адреноблокаторы. Однако в других случаях решение о назначении/неназначении β-адреноблокаторов не столь однозначно.

Решение о назначении β-адреноблокаторов больным с ХОБЛ весьма важно, учитывая частое сочетание ХОБЛ и ИБС. Кроме того, сердечно-сосудистая смертность среди больных с ХОБЛ достаточно высока. Около 37% с ХОБЛ умирают от кардиоваскулярных осложнений, в то время как смертность от ХОБЛ сама по себе составляет 34% [22,23]. Имеются доказательства, что ухудшение функции легких является независимым и весьма мощным предиктором сердечной смертности [24]. Таким образом, многие пациенты с ХОБЛ и сопутствующей ИБС будут иметь достаточные выгоды от назначения β-адреноблокаторов: имеются доказательства, что назначение β-адреноблокаторов больным ХОБЛ в сочетании с ИБС снижает смертность в 15-43%, что было показано в рандомизированных контролируемых следованиях [25]. При анализе более 200 000 пациентов в Cooperative Cardiovascular Project (CCP) было показано [26], что риск смерти у больных, перенесших ИМ и страдавших одновременно ХОБЛ и принимавших β-адреноблокаторы, был 16,8%, тогда как среди не принимавших эти препараты – 27,8%; среди больных, страдающих БА и перенесших ИМ, β-адреноблокаторы принимали 17,8%. У таких больных предпочтительны именно высококардиоселективные β-адреноблокаторы, на что указывает мета-анализ исследований больных с ХОБЛ [27], у которых прием этих препаратов не ухудшал показатель FEV1 (объем форсированного выдоха в 1-ю секунду). Таким образом, опасения относительно возможных (или даже обязательных) осложнений при применении современных высококардиоселективных β-адреноблокаторов у больных, страдающих БА или ХОБЛ, достаточно преувеличены. В то же время, не следует забывать о необходимости тщательного контроля процесса лечения самого легочного заболевания. В исследовании [28] показано, что шестимесячное лечение метопрололом сукцинатом, а также небивололом больных БА и ХОБЛ (сочетавшихся с АГ и/или ИБС) не выявило в процессе терапии каких-либо нарушений бронхиальной проходимости и других показателей внешнего дыхания. Естественно, что при назначении высокоселективных β-адреноблокаторов больным с БА или ХОБЛ необходим постоянный контроль за показателями внешнего дыхания.

Негативное влияние β-адреноблокаторов у больных заболеваниями периферических сосудов отмечено лишь при назначении высоких доз препаратов. Однако E. Erdmann [29] свидетельствует, что назначение β-адреноблокатора 50 больным с ИБС при медленном титровании препарата не ухудшало результаты стресс-теста. Мета-анализ 11 исследований продемонстрировал, что β-адреноблокаторы не имели побочных действий в виде симптомов перемещающейся хромоты у пациентов с умеренно выраженным поражением периферических сосудов [30].

Об увеличении резистентности к инсулину и высокой частоте новых случаев сахарного диабета (СД) сообщалось лишь в ранних исследованиях β-адреноблокаторов. Однако современные препараты, такие как бисопролол (Конкор® Nycomed) и карведилол не оказывали влияния на метаболизм глюкозы [31], кроме того, β-адреноблокаторы снижают на 23% смерт-

ность у больных СД, перенесших ИМ. В мета-анализе [32] продемонстрировано, что назначение больным СД и ХСН β-адреноблокаторов снижает смертность на 16%, тогда как тот же показатель у больных без СД равнялся 28%. Современные β-адреноблокаторы не оказывают негативного действия на углеводный и липидный обмены: так, в работе [33] было показано практическое отсутствие влияния бисопролола на уровень глюкозы крови у больных сахарным диабетом и АГ, при этом не требовалась коррекции доз гипогликемических препаратов. Это особенно важно, учитывая распространенность метаболического синдрома у больных АГ. Препарат 3-го поколения небиволол также не влияет на уровень глюкозы как у больных АГ без СД, так и у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе [34,35]. У больных СД 2-го типа небиволол не влияет на утилизацию глюкозы и чувствительность к инсулину [36]. Небиволол у больных ИБС и СД, а также у больных метаболическим синдромом (МС) не влиял на уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, а также триглицериды, уровень которых даже снижался [35,37].

Врачи и пациенты полагают, что эректильная дисфункция (ЭД) является общим побочным действием β-адреноблокаторов, но имеется удивительно малое количество доказательств данного мнения. В то же время, ЭД часто наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями вне зависимости от характера проводимой лекарственной терапии [29]. После перенесенного ИМ сексуальная активность снижается на 22-75%, являясь комбинацией физиологических и психологических факторов [38]. Такие факторы риска ИБС, как возраст, АГ, гиперхолестеринемия, СД и курение, являются также факторами риска ЭД [39]. В исследовании TOMHS [40] больные АГ принимали ацебутолол, амлодипин и эналаприл. Оказалось, что, по мнению самих пациентов, появление ЭД (как эффекта приема этих препаратов) не отличалось от приема плацебо. В другом исследовании [41], в котором 2 337 пациентов были прослежены в течение 5 лет, предположение о появлении ЭД высказали пациенты, принимавшие антагонисты кальция (1,8%), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (2,4%), неселективные β-адреноблокаторы (2,0%), диуретики (1,4%). ЭД не ассоциировалась с приемом селективных β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, статинов. В проспективном исследовании 878 лиц с АГ проблемы с препарат-зависимой эрекцией возникли у 28% пациентов, принимавших хлорталидон, у 11% пациентов, принимавших атенолол, и всего у 3%, принимавших плацебо [42]. Исследователи отмечают, что для появления ЭД у больных АГ имеют значение не столько сами антигипертензивные препараты, сколько опасения самого пациента о возможном появлении побочных действий, что красноречиво было продемонстрировано в перекрестном исследовании [43], в котором 96 пациентам (с впервые диагностированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, при этом никто из них ранее не предъявлял жалобы на наличие ЭД) был назначен атенолол. Спустя 3 месяца приема 50 мг атенолола сообщили о появлении у них ЭД 3,1% пациентов (при этом они не знали, какой именно препарат они принимают); 15,6% лиц, знавших о приеме именно атенолола (но не знавших о его побочных эффектах), также сообщили о появлении ЭД; наконец, 31,2% пациентов сообщили о появлении ЭД – это были пациенты, знавшие о существовании побочных действий атенолола. Все пациенты, сообщившие о наличии ЭД, были затем рандомизированы в две группы для приема силденафила или плацебо и далее ни один из них не сообщал о наличии ЭД (вне зависимости от того, принимал он плацебо или силденафил). Авторы заключают, что страх появления побочных действий сердечно-сосудистых препаратов (в данном случае – атенолола) может провоцировать появление ЭД.

Что касается комбинации β-адреноблокатора с тиазидными диуретиками, то здесь уместно напомнить о существовании комбинации бисопролола (2,5 мг, 5 мг, 10 мг) с невысокой дозой гидрохлортиазида (6,25 мг) – (Лодоз®, Nycomed). В исследованиях [44-46] убедительно показана метаболическая нейтральность такой комбинации.

Как уже упоминалось ранее, «волнения среди широких масс» относительно назначения β-адреноблокаторов при неосложненных формах АГ стали особенно бурными после публикации в 2006 г. Британских рекомендаций по лечению АГ. Однако следует отдать должное взвешенному взгляду на эту проблемы отечественных кардиологов, выразивших свое мнение в ряде публикаций [47-55].

Заключение

В заключение следует еще раз обратиться к Европейским (2007) и Российским рекомендациям (третий пересмотр, 2008) по диагностике и лечению артериальной гипертонии.

В Европейских рекомендациях (2007) имеется следующий текст [56]:

4.4.5. Исследование β-блокаторов

«Комбинированная терапия β-блокаторами и тиазидным диуретиком сопровождается метаболическими нарушениями и развитием сахарного диабета и может быть противопоказана больным, склонным к его развитию. В любом случае, результаты мета-анализов клинических исследований иллюстрируют сложности, которые возникают…(Lindholm LH et al., 2005)».

6.2.1. Выбор антигипертензивного препарата

«Указанные недостатки могут не распространяться на β-блокаторы, обладающие вазодилатирующими свойствами (небиволол, карведилол), которые в меньшей степени влияют на метаболизм или не оказывают на него действия, а также реже вызывают диабет, чем классические β-блокаторы».

[Кстати, у читателя может возникнуть вопрос: а что считать «классическими» β-блокаторами? Только ли атенолол и препараты 1-й генерации? А как же быть с метопрололом, бисопрололом, бетаксололом? Эти препараты не являются «классическими»?]

В Российских рекомендациях (2008) текст несколько иной [57]:

5.4.1.Выбор антигипертензивного препарата

«Не рекомендуется назначать β-блокаторы лицам с метаболическим синдромом и высоким риском развития сахарного диабета, особенно в сочетании с тиазидными диуретиками...

...однако все эти данные получены при анализе исследований, где главным образом применялся атенолол, поэтому указанные ограничения не распространяются на β-АБ, имеющие дополнительные свойства (небиволол и карведилол), а также высокоселективные β-адреноблокаторы (бисопролол и метопролол замедленного высвобождения)».

Различие текстов совершенно очевидно: в Европейских рекомендациях не упоминаются другие β-адреноблокаторы, кроме атенолола (за исключением небиволола и карведилола), Российские же рекомендации подходят к этому вопросу более дифференцированно, что оказывает несомненную пользу реальной клинической практике: больной не лишается терапии показанным ему современным высокоселективным β-адреноблокатором (в том числе и в случаях неосложненной АГ, особенно при наличии тахикардии и других симптомов вегетативной дисфункции).

Таким образом, проблема «назначать при артериальной гипертонии или не назначать» должна решаться отнюдь не категорично: «всегда нет!» или «всегда да!», но с учетом наличия тех или иных факторов риска, сопутствующих заболеваний и, конечно же, с учетом всех свойств конкретного β-адреноблокатора, а не β-адреноблокатора «вообще» (как одного из классов антигипертензивных препаратов).

Литература

1. Erdine S. How well is hypertension controlled in Europe? ESH Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management. 2007;8:(3):revised version.
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001;(2): 3-7.
3. Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. et al. Arterial hypertension impact on mortality in Russia [abstract]. Eur Heart J 1998,19 Suppl.:705.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005;(1):4-9.
5. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J., et al.; Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004;25(15):1341-62.
6. Lever A.F., Brennan P.J. MRC trial of treatment in elderly hypertensives. Clin Exp Hypertens 1993;15:941-52.
7. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. 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.
8. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimes of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA); a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005;366:895-906.
9. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:2805-16.
10. Zanchetti A., Bond M.G., Henning M., et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation 2002;106:2422-7.
11. Wilhelmsen L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. J Hypertens 1987;5:561-72.
12. Johannesson M., Dahlof B., Lindholm L.H. The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people - an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertensuion). J Intern Med 1993;234:317-23.
13. Hansson L., Lindholm L.H., Ekborm T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients; cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999;354:1751-6.
14. Wikstrand J., Warnold I., Olsson G., et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. JAMA 1988;259(13):1976-82.
15. Wikstrand J. Primary prevention in patients with hypertension: comments on the clinical implications of the MAPHY Study. Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives Study. Am Heart J 1988; 116(1 Pt 2):338-47.
16. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J., et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY study. Hypertension 1991;17:579-88.
17. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005;366:1545-53.
18. Bradley H.A., Wiysonge C.S., Volmink J.A., et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2006;24:2131-41.
19. Wiysonge C.S., Bradley H., Mayosi B.M., et al. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD002003.
20. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Артериальная гипертония: возможности и ограничения мета-аналитического подхода. РМЖ 2002;10(1): 21-5.
21. NICE clinical guideline 34. Hypertension: management of hypertension in primary care. June 2006. Available at http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG034NICEguideline.pdf
22. Vikman S., Keistinen T., Tuuponen T., Kivela S.L. Survival and cause of death among elderly chronic obstructive pulmonary disease patients after first admission to hospital. Respiration 1997;64:281-4.
23. Kuller L.H., Ockene Jk., Townsend M. et al. The epidemiology of pulmonary function and COPD mortality in the multiple risk factor intervention trial. Am Rev Respir Dis 1989;140(3 Pt 2):S76-81.
24. Sin D.D., Man S.F. Chronic odstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005;2:8-11.
25. Andrus M.R., Holloway K.R., Clark D.B. Use of beta-blockers in patients with COPD. Ann Pharmacother 2004;38:142-5.
26. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:489-97.

27. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. Ann Intern Med 2002;137:715-25.
28. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Литвинова И.В. Возможность применении бета-адреноблокаторов у больных с сопутствующей патологией. Тер арх 2008;80(8):86-9.
29. Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices and reality. Eur Heart J Suppl 2009;11 Suppl A:A21-25.
30. Radack K., Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 1991;151: 1769-76.
31. Fonarow G.C. Managing the patients with diabetes mellitus and heart failure: issues and consideration. Am J Med 2004;116 Suppl 5A:76S-88S.
32. Haas S.J., Vos T., Gilbert R.E., Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. Am Heart J 2003;146:848-53.
33. Owada A., Suda S., Hata T., Miyake S. The effect of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension. Clin Exp Hypertens 2001;23:305-16.
34. Van Bortel L., Breed J. Nebivolol in hypertension: double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. J Cardiovasc Pharmacol 1993;21:856-62.
35. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа медика, 2004.
36. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P. et al. Comparative effects on nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. J Hum Hypertens 1997;11:753-7.
37. Ахмедова О.О., Гаврилов Ю.В., Петрий В.В. и др. Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов метопролола и небиволола при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией и ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал 2003;(2):44-8.
38. Rerkpattanapipat P., Stanek M.S., Kotler M.N.Sex and the heart: what is the role of the cardiologist? Eur Heart J 2001;22:201-8.
39. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., et al. Impotence and its medical and psyhosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151:54-61.
40. Grimm R.H. Jr, Grandits G.A., Prineas .RJ. et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment Of Mild Hypertension Study (TOMHS). Hypertension 1997;29:8-14.
41. Shiri R., Koskimaki J., Hakkinen J. et al. Cardiovascular drug use and the incidence of erectile dysfunction. Int J Impot Res 2007;19: 208-12.
42. Wassertheil-Smoler S., Blaufox M.D., Obermann A. et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study. Ann Intern Med 1991;114:613-20.
43. Silvestri A., Galetta P., Cerqueatani E. et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. Eur Heart J 2003;24:1928-32.
44. Frishman W.H., Burris J.F., Mroczek W.J. et al. First-line therapy with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. J Clin Pharmacol 1995;35: 182-8.
45. Neutel J.M., Rolf C.N., Valentine S.N. et al. Low-dose combination therapy as first line treatment of mild to moderate hypertension: the efficacy and safety of bisoprolol/HCTZ versus amlodipine, enalapril and placebo. Cardiovasc Rev Rep 1996;17:33-45.
46. Prisant L.M., Weir M.R., Papademetriou V. et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. Am Heart J 1995;130:359-66.
47. Маколкин В.И. Определено ли место β-адреноблокаторов при лечении артериальной гипертонии? Системные гипертензии. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2006;(2):54-7.
48. Конради А.Л. Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертензии – наступило ли время забвения? Артериальная гипертензия 2006;12(3):212-5.
49. Чазова И.Е. β-Адреноблокаторы: место их применения при артериальной гипертонии в современных условиях. Системные гипертензии. Приложение к журналу Consilium Medicum 2007;(2):4-7.
50. Бойцов С.А. Закончились ли страсти по β-адреноблокаторам? Сердце 2007;6(5):250-4.
51. Мареев В.Ю., Арболишвили Г.Н. Проблемы и перспективы β-адреноблокаторов в XXI веке: возможные позиции небиволола. Сердце 2007;6(5):240-9.
52. Панов А.В., Козулин В.Ю. Место β-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии. Конфликт рекомендаций? Сердце. 2008;7(3):153-6.
53. Малай Л.Н. Бета-блокаторы в XXI веке: конец эпохи или начало бессмертия? Взгляд рядового кардиолога. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008;(4):85-9.
54. Марцевич С.Ю. И вновь о бета-адреноблокаторах при артериальной гипертонии. Что же рекомендовать практическому врачу? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009;(1):83-6.
55. Терещенко С.Н. Бета-адреноблокаторы: возможности расширения показаний к применению. Consilium Mecicum 2005;7(5):392-6.
56. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25:1105-87.
57. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(приложение 2):3-32.